

Therapiequalität beim Ovarialkarzinom und Borderlinetumor in Abhängigkeit  
morphologischer und klinischer Prognosefaktoren-  
eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Victoria Möckel

geboren am 23.07.1984 in Erfurt

angefertigt an der

Universität Leipzig, Institut für Pathologie

Klinikum Sankt Georg gGmbH Leipzig

Betreuer:

Professor Dr. med. Lars Christian Horn

Ko-Betreuer:

Professor Uwe Köhler

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 20.11.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Ovarialkarzinom</b>	<b>6</b>
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Stadieneinteilung	7
1.3 Histologie	8
1.3.1 Epitheliale Tumore	8
1.3.2 Nicht epitheliale Tumore	10
1.3.3 Ovarialmetastasen (ca. 5%)	10
1.4 Ätiologie	10
1.5 Screening	14
1.6 Symptomatik	14
1.7 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms	15
1.8 Therapie des frühen Ovarialkarzinoms (FIGO I-IIA)	16
1.9 Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV)	17
1.10 Rezidive	19
1.11 Nachsorge	21
<b>2. Borderlinetumore</b>	<b>23</b>
2.1 Histologie	23
2.2 Klinik und Diagnostik	23
2.3 Operative Therapie	24
2.4 Rezidive	27
<b>3. Zielstellungen</b>	<b>28</b>
<b>4. Materialien und Methoden</b>	<b>28</b>
4.1 Patientinnenkollektiv	28
4.2 Datenerhebung und Auswertungskriterien	29
4.3 Statistische Auswertung	32
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>34</b>
5.1 Ovarialkarzinom	34
5.1.1 Epidemiologische Daten	36
5.1.2 Gesundheitszustand	37
5.1.3 Stadieneinteilung	38
5.1.4 Histologische Subtypen und Differenzierungsgrade	39
5.1.5 Postoperativer Tumorrest	41

5.1.6 Aszites	43
5.1.7 Therapie im FIGO Stadium IA-IIA	44
5.1.8 Therapie im FIGO-Stadium IIB- IV	48
5.1.9 Qualität der Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom	50
5.1.10 Einflussfaktoren auf die Qualität der operativen Therapie	51
5.1.11 Lymphonodektomie	51
5.1.12 Rezidivraten	52
5.1.13 Platinsensitivität der Tumorrezidive	54
<i>5.2 Überlebenszeiten</i>	55
5.2.1 Alter	55
5.2.2 FIGO-Stadium	56
5.2.3 Allgemeiner Gesundheitszustand	58
5.2.4 Tumortyp	59
5.2.5 Tumorgrading	60
5.2.6 Aszites	61
5.2.7 Postoperativer Tumorrest	63
5.2.8 Operatives Staging FIGO IA-IIA	65
5.2.9 Systemische Therapie	66
5.2.10 Qualität der Therapie	66
5.2.11 Lymphonodektomie	67
5.2.12 Platinsensitivität/Rezidiv	67
<i>5.3 Multivariate Analyse</i>	69
<i>5.4. Borderlinetumore</i>	71
5.4.1 Altersverteilung und Menopausenstatus	72
5.4.2 Gesundheitszustand	72
5.4.3 Histologischer Befund	73
5.4.4 Operative Therapie, Rezidiv, Chemotherapie	73
5.4.5 Gesamtüberleben	75
<b>6. Diskussion</b>	<b>76</b>
<i>6.1 Ovarialkarzinom</i>	77
6.1.1 Einfluss bekannter Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben	77
6.1.2 Qualität der Therapie	81
6.1.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben	89
<i>6.2. Borderlinetumore</i>	91
<i>6.3. Schlussfolgerungen für die Praxis</i>	94

<b>7. Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>96</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>100</b>
<b>9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>114</b>
9.1 Abbildungsverzeichnis	114
9.2 Tabellenverzeichnis	115
<b>10. Anhänge</b>	<b>117</b>
I. Bogen zur Datenerfassung	117
II. Fragebogen für niedergelassene Ärzte	118
III. Stadieneinteilung und Tumorklassifikation [142]	119
IV. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	120
IV. Lebenslauf	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
V. Danksagung	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under curve
BMI	Body Mass Index
BOT	Borderlinetumor
BRCA1, 2, 3	Breast Cancer (Gene) 1, 2, 3
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CA 12-5	Cancer-Antigen 12-5
ca.	circa
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G1, G2, G3, G4	Grading 1, Grading 2, Grading 3, Grading 4
FIGO	Fédération Internationale de Gynécology et d'Obstétique
h	Stunde
HBOC	Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome
HE	Hysterektomie
HER -2/ neu	human epidermal growth factor receptor 2, erb- B2, c-erbB2
HNPCC	Hereditary Non – Polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome
HRT	Hormonersatztherapie
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angaben
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max.	Maximum
Min.	Minimum
min.	mindestens
N	Anzahl
p	Signifikanzniveau, Irrtumswahrscheinlichkeit
pos.	positiv
Tab.	Tabelle
TNM	Klassifikation maligner Tumore (Tumor, Nodis, Metastasen) <sup>2</sup>
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

# **1. Ovarialkarzinom**

## **1.1 Epidemiologie**

Das Ovarialkarzinom stellte mit 7380 Neuerkrankungsfällen im Jahr 2012 die sechst häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland dar. Die absoluten Fallzahlen sind leicht rückläufig. Für das Jahr 2016 werden 7200 Neuerkrankungen prognostiziert. In den neuen Bundesländern ist sowohl die Sterbe- als auch die Neuerkrankungsrate marginal niedriger als in den alten Bundesländern [101]. Trotz einer Verbesserung der Ovarialkarzinomtherapie in den letzten Jahren ist die Prognose schlecht.

Mit 3,3 % aller bösartigen Neubildungen und 5,6 % aller Krebssterbefälle der Frauen, ist das Ovarialkarzinom nach dem Mammakarzinom die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung.

Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Damit ist das Ovarialkarzinom eine Erkrankung der älteren Frau.

Aufgrund der unspezifischen Symptome wird die Erkrankung häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Aus diesem Grund sind die Überlebensaussichten im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen der Geschlechtsorgane schlecht.

Die 5-Jahresüberlebensrate liegt derzeit bei 42 %. Dagegen weisen Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine vergleichsweise hohe 5-Jahres-Überlebensrate von 87 % auf.

Nach Ergebnissen der EUROCARE-5 Studie hat sich in Deutschland die 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur EUROCARE-4 Studie von 39 % um 1,2 % auf 40,2 % verbessert. Deutschland belegt damit im europäischen Vergleich Rang sechs von 22 Ländern [87,105].

Obwohl das Ovarialkarzinom zu den Malignomen mit der größten Mortalität zählt, hat die Primärtherapie einen kurativen Ansatz. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn die Behandlung in darauf spezialisierten Tumorzentren erfolgt [101,31].

Die Inzidenz in verschiedenen Ländern und Kontinenten unterscheidet sich zum Teil deutlich [99]. In den USA, den Industriestaaten Westeuropas und Skandinavien sind die Inzidenzraten im Vergleich zu Japan hoch [52].

Die Inzidenzrate von im Ausland lebenden Japanerinnen hingegen ist ansteigend, weshalb anzunehmen ist, dass Umwelt- und Ernährungsfaktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms eine Rolle spielen.

## 1.2 Stadieneinteilung

Tabelle 1: Aktuelle Stadieneinteilung nach der TNM- und FIGO-Klassifikation von Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinom von 2017 [98].

<b>FIGO I</b>	<b>Tumor auf Ovarien oder beide Tuben begrenzt</b>	<b>T1</b>
FIGO IA	begrenzt auf ein Ovar, Kapsel intakt, Peritoneallavage negativ	T1a
FIGO IB	begrenzt auf beide Ovarien, Kapsel intakt, Peritoneallavage negativ	T1b
FIGO IC1-3	Tumor auf ein Ovar oder beide Ovarien begrenzt und:  C1: intraoperative Ruptur C2: präoperative Ruptur oder Oberflächenbefall C3: Aszites/ Lavage mit malignen Zellen	T1c1 T1c2 T1c3
<b>FIGO II</b>	<b>Ausbreitung im Becken</b>	<b>T2</b>
FIGO IIA	Befall von Uterus, Tube(n), Peritoneallavage negativ	T2a
FIGO IIB	Ausbreitung auf andere Beckenorgane, Peritoneallavage negativ	T2b
FIGO IIC	+ maligner Aszites oder Peritoneallavage positiv	T2c
<b>FIGO III</b>	<b>peritoneale Metastasen außerhalb des Beckens</b>	<b>T3</b>
FIGO IIIA (nur N0)	positive retroperitoneale LK u/o mikroskopisch extrapelvine Metastasen	T3a
FIGO IIIA1- A1 (ii)	A1 : ausschließlich positive retroperitoneale LK A1 (i): Metastasen ≤ 10 mm A1 (ii): Metastasen ≥ 10 mm	T3a
FIGO IIIB (nur N0)	Peritoneal-Met. < 2 cm u/o positive retroperitoneale Lk, inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	T3b
FIGO IIIC (nur N0)	Peritoneal-Met. ≥ 2 cm inkl. Ausbreitung auf Leber-/Milzkapsel	T3c
FIGO IIIC	regionale Lymphknotenmetastasen (> 10 LK untersucht)	N1
<b>FIGO IV</b>	<b>Fernmetastasen (Leberkapselmetastase = T3, Leberparenchymmetastase = M1)</b>	<b>M1</b>
FIGO IVA	Zytologisch positiver Pleuraerguss	
FIGO IVB	Leber- u/o Milzparenchym-Met., extraabdominale Met. (auch inguinale o. extraabdominale Lymphknoten)	

### 1.3 Histologie

Histologisch erfolgt die Einteilung der Ovarialmalignome in epitheliale Tumore, Keimzelltumore, Keimstrang-Stroma-Tumore und Ovarialmetastasen [95].

#### 1.3.1 Epitheliale Tumore

Etwa 80 % der ovariellen Tumore sind epithelialen Ursprungs. Sie werden unterteilt in seröse, endometrioid, muzinöse und klarzellige Tumore. In circa 1-2 % der Fälle liegt ein undifferenziertes Ovarialkarzinom vor [95, 47].

Auf der Basis klinischer, histopathologischer Beobachtungen und molekulargenetischer Charakteristika der verschiedenen Untergruppen werden bei den epithelialen Tumoren zwei Ovarialkarzinom-Typen unterschieden.

Die Typ-I-Tumore (low-grade Ovarialkarzinome) sind in der Regel langsam wachsend. Bei Diagnosestellung haben diese meist schon eine fortgeschrittene Tumorgroße erreicht, sind aber noch auf das Ovar begrenzt. Charakteristisch für diese Tumore sind ein hoher Differenzierungsgrad sowie eine vergleichsweise günstige Prognose. Histologisch zählen in diese Gruppe die low-grade serösen, muzinösen, endometrioiden und klarzelligen Ovarialkarzinome.

Die zweite Untergruppe bilden die Typ II-Tumore (high-grade Ovarialkarzinome). Diese werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Es werden ein schnelles, aggressives Wachstum und eine frühzeitige Metastasierung beobachtet. Die high-grade Tumore zeigen eine hochgradige genetische Instabilität sowie häufig p53-Mutationen. Histologisch werden diese Karzinome durch die mäßig bis schlecht differenzierten serösen und undifferenzierten Ovarialkarzinome, die Transitionalzellkarzinome sowie die malignen Müllerschen Mischtumoren repräsentiert [53,68,80,132].

*Low-grade seröse Karzinome* (5 – 10 %) weisen einen sehr guten bis guten Differenzierungsgrad auf und zeigen keine Assoziation zu BRCA1/2-Mutationsträgerinnen [26,76,77,137]. Sie entwickeln sich ausgehend von atypischen, nicht invasiven, serösen Tumoren (Borderlinetumore) über eine nicht invasive, mikropapilläre Variante der Borderlinetumore bis hin zu einem low-grade serösen Karzinom [114,115].

In bis zu 50 % der Tumore finden sich aktivierende Mutationen des Onkogens b-raf oder des k-ras-Onkogenes. In 10 % der Fälle finden sich HER-2/neu-Alterationen. Mutationen des Proteins p53 weisen low-grade seröse Tumore in der Regel nicht auf [45,68]. Das



Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol ist im Vergleich zu den high-grade serösen Karzinomen schlechter. Die Prognose ist aber insgesamt gut [24,26].

*High-grade seröse Karzinome (40 – 70 %)* sind die häufigsten Malignome des Ovars. Sie werden meist im fortgeschrittenen Tumorstadium FIGO III/IV diagnostiziert und weisen trotz einer initial hohen Platinsensitivität von ca. 75 % eine ungünstige Prognose sowie eine hohe Letalität auf [62]. Die Tumore dieser Gruppe zeigen eine deutliche Assoziation zu BRCA1/2 Mutationen und etwa 95 % weisen eine Mutation des p53 Tumorsuppressorgens auf [26,111,115].

*Muzinöse Ovarialkarzinome (circa 5 %)* sind meist große, unilateral auftretende Karzinome [69]. Eine aktivierende k-ras-Mutation zeigen 56 % der Tumore. In 15 – 20 % liegt eine Amplifikation von HER-2/neu vor. Die Ansprechrate auf die konventionelle platinhaltige Chemotherapie ist mit 15 bis 35 % tendenziell schlecht. Trotzdem ist die Prognose im Vergleich zu den high-grade serösen Tumoren gut [45,112].

*Das endometrioides Ovarialkarzinom (ca. 10 %)* wird meist in den FIGO-Stadien I/II diagnostiziert. Es tritt fast ausschließlich in der Peri- und Postmenopause auf [45]. Es besteht nachweislich eine Assoziation zwischen dem Auftreten dieser Tumore und dem Vorhandensein einer Endometriose [93,106]. Mehr als ein Viertel der endometrioiden Karzinome tritt bilateral auf und in 15 – 20 % findet man koinzident ein Endometriumkarzinom [38,57,116]. Patientinnen mit einem HNPCC (Hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome) haben ein Risiko von 10 – 20 % an einem endometrioiden Ovarialkarzinom zu erkranken [27]. Endometrioides Karzinome haben im Vergleich zu serösen eine bessere Prognose bei guter Chemotherapiesensitivität [46].

Auch die *Klarzelligen Ovarialkarzinome (circa 10 %)* werden meist im Frühstadium FIGO I/II diagnostiziert. Im Vergleich zu anderen low-grade Tumoren weisen die klarzelligen Karzinome eine verhältnismäßig ungünstige Prognose auf [46]. Wie auch bei den endometrioiden Karzinomen findet sich eine Assoziation mit einer Endometriose [93].

### 1.3.2 Nicht epitheliale Tumore

#### *Keimzelltumore (ca. 5 %)*

Die Keimzelltumore repräsentieren 65 – 75 % aller Ovarialmalignome bei Patientinnen unter 20 Jahren. Die Langzeitüberlebensraten nach operativer und systemischer Therapie sind im Vergleich zum Ovarialkarzinom sehr gut [43].

Die Teratome, endodermalen Sinuszelltumore, Chorionkarzinome, embryonalen Karzinome, Polyembryome und Dysgerminome zählen in diese Gruppe [95].

#### *Keimstrang-Stroma-Tumore (ca. 5 – 10 %)*

Diese Tumore haben größtenteils ein niedriges malignes Potenzial. Letale Verläufe sind selten. Am häufigsten handelt es sich bei diesen Malignomen um Granulosa-Stroma-Zelltumore sowie Sertoli-Stromatumore (z.B. Leydig- Zelltumore). Die Gynandroblastome zählen ebenfalls in diese Gruppe, kommen aber äußerst selten vor [95].

### 1.3.3 Ovarialmetastasen (ca. 5%)

Als Primärtumore für diese Metastasen bzw. Krukenbergtumore sind größtenteils Malignome der Mamma, des Endometriums, der Lunge oder des Gastrointestinaltrakts bekannt [95].

## **1.4 Ätiologie**

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist bisher weitestgehend unklar. Dennoch werden zahlreiche Faktoren diskutiert, die das Auftreten eines Ovarialkarzinoms beeinflussen (Tabelle 2).

#### *Orale Kontrazeptiva*

Verhütung mittels oraler Kontrazeptiva reduziert das Ovarialkarzinomrisiko [140,102].

Als Ursache für die protektive Wirkung von kombinierten Ovulationshemmern, Schwangerschaft und Stillzeit auf die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms, wird ein verminderter intraovarialer Östrogenspiegel und die damit verbundene erniedrigte Anzahl von Ovulationen angenommen [102]. Die Anwendung oraler Kontrazeptiva führt schon nach fünf Jahren zu einer Reduktion des relativen Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um 0,5 [54,138]. Das Erkrankungsrisiko reduziert sich zehn Jahre nach einer fünfjährigen Einnahmezeit um fast ein Drittel (29 %). Auch 20 bis 29 Jahre nach Ende der Einnahme

beträgt die Risikoreduktion immer noch 15 % [8]. Eine große Metaanalyse zeigte, dass auch bei BRCA1/2- Mutationsträgerinnen die Einnahme oraler Kontrazeptiva die Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, reduziert [56].

#### *Tubenligatur/ Sterilisation*

Eine Tubenligatur vermindert das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [19,140]. Die Risikoreduktion wird mit bis zu 34 % angegeben [19]. Durch die Tubenligatur wird vermieden, dass endometriale Stammzellen aufsteigen und somit ein endometrioides Ovarialkarzinom verursachen. Die Analyse hat keinen Einfluss auf die Inzidenz von muzinösen Tumoren gezeigt. Bei Frauen mit einer BRCA1/2- Mutation ist nicht sicher, ob eine Tubenligatur die Erkrankungsrate beeinflusst [3, 19].

#### *Menarche und Menopausenalter*

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Menarche bzw. Menopausenalter und Ovarialkarzinom konnte bisher nicht festgestellt werden [140].

#### *Endometriose*

Bei ovarieller Endometriose wird das allgemeine Risiko einer malignen Transformation mit 2,5 % angegeben [131]. Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt beim Vorhandensein einer Endometriose von 11 Neuerkrankungen/ 100.000 Frauen im Jahr auf 49 Neuerkrankungen/ 100.000 Frauen/ Jahr [106]. Gehäuft findet sich eine Endometriose vor allem bei klarzelligen (36 %) und endometrioiden (19 %) Ovarialkarzinomen [37,93,131].

#### *Body-Mass-Index (BMI)*

In mehreren Studien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Adipositas im Erwachsenenalter und einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das Ovarialkarzinom.

Das Risiko steigt um 16 % für übergewichtige (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) und um 30 % für adipöse (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (BMI 18-24,9 kg/m<sup>2</sup>) [72,88]. Außerdem zeigte sich eine weitere Steigerung der Erkrankungsrate bei übergewichtigen bis adipösen Frauen, die eine postmenopausale Hormontherapie erhielten, im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen, die niemals eine Hormontherapie erhalten hatten. Bei der Betrachtung aller Frauen mit Hormontherapie konnte kein signifikanter Unterschied

zwischen dem Erkrankungsrisiko und dem Körpergewicht festgestellt werden. Somit wird ein hormoneller Mechanismus als Ursache für die Zunahme des Erkrankungsrisikos mit steigendem Body-Mass-Index angenommen [72].

#### *Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause*

In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die Einnahme von Hormonen zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden zu einer Steigerung des Risikos, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, führt [7,20,84]. Eine Meta-Analyse, bei der 52 epidemiologische Studien betrachtet wurden, kam zu dem Ergebnis, dass bereits bei einer Einnahmedauer von weniger als 5 Jahren das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um 43 % ansteigt. Folglich wird angenommen, dass circa eine Frau auf 1000 zusätzlich an einem Ovarialkarzinom erkrankt [20]. Entgegen den Ergebnissen früherer Studien wurde ein vergleichsweise langsames Absinken des Risikos nach Absetzen der Therapie festgestellt. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beendigung der Hormonersatztherapie (HRT) wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von ca. 29 % beobachtet. In den darauffolgenden fünf Jahren lag es noch bei 10 %. Auch zeigte sich ein Einfluss der HRT auf die Tumorphistologie. Ein Anstieg des Erkrankungsrisikos für seröse sowie für endometrioidale Karzinome wurde beobachtet. Es konnte kein Unterschied zwischen einer Östrogenmonotherapie und einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie festgestellt werden. Aktuell wird daher eine kurze Dauer der HRT sowie die Beschränkung auf klimakterische Beschwerden empfohlen [20].

#### *Genetische Risikofaktoren*

Insgesamt treten circa 85 % der Ovarialkarzinome sporadisch auf. Bei etwa 10 - 15 % der Karzinome geht man von einer genetischen Prädisposition aus. Oftmals geht eine familiäre Häufung mit einem früheren Erkrankungsalter einher [59,81,100]. In der Gynäkologie sind zwei Tumorsyndrome von besonderer Bedeutung. Zum einen das familiäre Brust- und Eierstockkrebsyndrom („hereditary breast ovarian cancer syndrome“, HBOC) und das familiäre nichtpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC, „hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome“, Lynch-Syndrom). Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom weisen eine DNA-Mutation in verschiedenen Reparaturgenen auf. Diese Frauen haben ein 3,5-fach erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [139]. Vermehrt gefährdet sind vor allem Töchter und Schwestern von Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren

[73,74]. Frauen mit einem HBOC-Syndrom haben am häufigsten eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA 1 und BRCA 2. Die Vererbung dieser Mutationen folgt einem autosomal-dominanten Erbgang mit 50 % Penetranz. Sie sind für ca. 40 - 80 % der monogenetischen Erkrankungsfälle verantwortlich. Als Risikopersonen werden sowohl gesunde als auch erkrankte Frauen aus Familien mit dem Verdacht auf HBOC angesehen, da sowohl Gesunde als auch an Mammakarzinom Erkrankte ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bzw. ein Zweitkarzinom der Ovarien bei primärem Mammakarzinom haben [66,81,82,100]. Wird bei einer an einem Ovarialkarzinom erkrankten Patientin eine BRCA1 oder BRCA2 Mutation nachgewiesen, so besteht für die belastete Familie die Möglichkeit, durch eine prädiktive genetische Analyse das individuelle Risiko bestimmen zu lassen. Erfolgt die Diagnose einer genetischen Prädisposition bei HBOC- oder Lynch-Syndrom haben diese Patientinnen die Chance einer individuellen Beratung und Betreuung [66]. Zur Senkung des Erkrankungsrisikos bei einem hereditären Ovarialkarzinom ist die bilaterale Salpingo-Oophorektomie die effektivste Methode. Patientinnen ab einem Lebensalter von 40 Jahren mit einer nachgewiesenen BRCA1/BRCA2- Mutation und abgeschlossener Familienplanung bzw. fünf Jahre vor Ersterkrankung in der Familie, sollte die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie angeboten werden [2,9,125]. Im Jahr 2010 wurde das Tumorsuppressorgen BRCA3 entdeckt. Dieses spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für die hereditäre Genese von Mamma- und Ovarialkarzinomen. Auf Grund der selten vorkommenden Mutation wird es aktuell nicht in der Routinediagnostik bestimmt [81,82].

## *Umweltfaktoren*

Auch Umweltfaktoren wie Asbest, Talkpuder und ionisierende Strahlung können zu einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos führen [42].

**Tabelle 2: Protektive Faktoren und Risikofaktoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom**

protektive Faktoren	Risikofaktoren
langjährige Einnahme von Ovulationshemmern	Brustkrebsgenmutation BRCA 1 oder 2
mehr als eine Schwangerschaft	Lynch- Syndrom (HNPCC-Syndrom)
lange Stillzeiten	Nulliparität, Infertilität
Z.n. Tubenligatur (Sterilisation)	höheres Lebensalter
prophylaktische (Salpingo-) Oophorektomie	Anamnese Mammakarzinom
	Erhöhter Body-Mass-Index
	Endometriose
	Hormontherapie

## **1.5 Screening**

Die Zielstellung von Screeninguntersuchungen besteht in der Möglichkeit, Erkrankungen in einem frühen und somit heilbaren Stadium zu entdecken. Ein generelles Screening für Ovarialkarzinome, auch in Kombination von Ultraschalluntersuchungen und Messungen des Tumormarkers CA 12-5 kann nicht empfohlen werden. Bisher konnte keine Studie eine Verbesserung der Überlebensraten durch Screeningprogramme zeigen. Dazu kommt das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch operative Interventionen bei falsch positiven Screening-Befunden [16,92,108,138]. Auch Patientinnen mit einem erhöhten Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, profitieren nicht von einem Screening. Die Prognose kann durch Früherkennungsmaßnahmen nicht verbessert werden. Frauen aus dem Risikokollektiv sollten über die Möglichkeit einer prophylaktischen Operation aufgeklärt werden, da hierdurch eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann [16,138].

## **1.6 Symptomatik**

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom weisen keine spezifische Symptomatik auf.

Unspezifische Symptome wie Völlegefühl, Blähungen, unklare abdominelle Schmerzen, sowie eine Zunahme der Miktionsfrequenz können erste Anzeichen darstellen. Mit diesen

Beschwerden werden die Patientinnen meist beim Hausarzt vorstellig. Deshalb wird empfohlen bei Frauen, die älter als 50 Jahre sind, beim Auftreten dieser Beschwerden weitergehende Untersuchungen zu veranlassen [5].

Bei Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung sollte eine umgehende Vorstellung beim Gynäkologen erfolgen. Neben einer gynäkologischen Untersuchung ist als erste apparative Maßnahme eine transvaginale Sonografie von großer Bedeutung [14,108].

### **1.7 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms**

Trotz intensiver Forschung und regelmäßiger Optimierung der Therapiestandards ist die Prognose des Ovarialkarzinoms unbefriedigend. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 40 %. Die hohe Rezidivrate von 55 % ist ein Grund für die schlechte Prognose. Ein zweiter Grund sind fehlende Frühsymptome. Dies führt häufig zu später Diagnose in bereits fortgeschrittenen Tumorstadien.

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren zählen:

- Tumorstadium bei Diagnosestellung
- Differenzierungsgrad
- Tumorhistologie
- Alter und allgemeiner Gesundheitszustand der Patientin
- Postoperativer Tumorrest
- Ansprechen auf Chemotherapie

Die Tumorausbreitung bei Diagnosestellung hat sich als entscheidend für die Prognose der Patientinnen erwiesen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Tumoren im Stadium FIGO I 80 - 90 % und nimmt mit zunehmendem Stadium (70 % FIGO II; 32 – 39 % FIGO III ) bis auf 6 - 17 % im FIGO-Stadium IV ab [52,95,118]. Das histologische Grading gilt als sehr wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor. Im Stadium I und II weisen Patientinnen mit hochdifferenzierten Karzinomen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von über 80 % auf. Im Vergleich dazu liegt das mittlere Überleben bei Patientinnen mit mäßig- und schlechtdifferenzierten, fortgeschrittenen Tumoren im FIGO - Stadium III oder IV bei nur 35 Monaten [11].

Auch die histologischen Subtypen unterscheiden sich in der Prognose. Dabei weisen klarzellige und muzinöse Tumore eine signifikant günstigere Prognose als serös-papilläre und endometrioide Karzinome auf. Desweiteren sprechen Erstgenannte geringer auf eine platinhaltige Chemotherapie an [41,113].

Der postoperative Tumorrest stellt den stärksten, unabhängigen Prognosefaktor dar. Die Prognose der Patientin verbessert sich deutlich, je besser die Operabilität des Tumors und je kleiner der verbliebene Tumorrest ist. Entscheidend ist darüberhinaus das Ansprechen auf die postoperative Chemotherapie [35].

### **1.8 Therapie des frühen Ovarialkarzinoms (FIGO I-IIA)**

Bei 25 – 30 % der Patientinnen liegt ein frühes Ovarialkarzinom vor und damit eine auf das kleine Becken beschränkte Ausbreitung der Erkrankung. In diesen Frühstadien ist die Prognose gut. Entscheidend für das Gesamtüberleben ist ein komplettes chirurgisches Staging, das die vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen beinhaltet. Ein komplettes Staging ist wichtig für die Festlegung des Stadiums und die Entscheidung über eine nachfolgende systemische Therapie.

Ein optimales Staging sollte folgende Operationsschritte enthalten [31,70,107]:

- Längsschnittlaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Biopsien von allen auffälligen Läsionen
- Peritoneale Biopsien aus unauffälligen Regionen
- Hysterektomie mit Adnexexstirpation beidseits
- Omentektomie mindestens infrakolisch
- Appendektomie bei muzinösen oder unklaren Tumortyp
- beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Die Bestimmung des retroperitonealen Lymphknotenstatus ist vor allem im Frühstadium von großer Bedeutung. Bei bis zu 30 % der Patientinnen mit einem „frühen Ovarialkarzinom“ finden sich okkulte Lymphknotenmetastasen, die zu einer Höherklassifizierung in ein FIGO-Stadium III führen und dadurch entscheidend für das nachfolgende Therapieregime sind.

Ein komplettes operatives Staging beim frühen Ovarialkarzinom führt zu einem besseren progressionsfreien und Gesamtüberleben [128]. Die vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen ist mit einem längeren Überleben und einer höheren Heilungsrate verbunden. Dieses Ziel wird häufiger erreicht, wenn die Behandlung der Patientin in einem onkologischen Zentrum erfolgt und die Operation von einem gynäkologischen Onkologen durchgeführt wird [29]. Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen ist nach aktuellen Leitlinien bei einem unilateralen Tumor im Stadium FIGO IA und



eventuell IC sowie Grading 1 und gegebenenfalls 2 bei adäquatem Staging möglich. Voraussetzungen dafür sind, ein Patientinnenalter jünger als 40 Jahre, der ausdrückliche Wunsch der Patientin nach Fertilitätserhalt sowie ein komplettes chirurgisches Staging (bedeutet kein Befall des kontralateralen Ovars, negative Histologie der Biopsien von Peritoneum und Omentum majus, negative retroperitoneale Lymphknoten sowie negative Zytologie des Abdominalraums). Nach Abschluss der Familienplanung sollte der Patientin die Hysterektomie mit Entfernung des kontralateralen Ovars empfohlen werden. Desweiteren sollte die Aufklärung über ein erhöhtes Rezidivrisiko erfolgen und der Patientin engmaschige Kontrollen im Rahmen einer onkologischen Nachsorgesprechstunde ausdrücklich empfohlen werden [70,107,138]. Im Anschluss an die Primäroperation profitieren Patientinnen mit einem FIGO-Stadium I-IIA von einer platinhaltigen Chemotherapie. Bei einem Tumor im FIGO Stadium IC oder IA/IB und Grading 3 besteht eine Indikation zur platinhaltigen Chemotherapie über sechs Zyklen. Bisher liegen noch keine prospektiv randomisierten Studien vor, die beantworten, ob eine platinhaltige Kombinationstherapie einer Platinmonotherapie beim frühen Ovarialkarzinom überlegen ist. Bei Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium IA Grading 2 und IB Grading 1 oder 2 haben sich bei Subgruppenanalysen aus der ICON1 und ACTION-Studie Hinweise ergeben, dass diese bezüglich des Gesamtüberlebens weniger von einer systemischen Therapie profitieren, vor allem dann, wenn ein optimales Staging erfolgt ist [70,128,141].

Am meisten profitieren Patientinnen mit suboptimalem Staging von einer systemischen Therapie [134]. Die 5-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich von 75 % auf 82 % [127].

Eindeutig ist es bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IA Grading I. Diese benötigen nach adäquatem Staging keine Chemotherapie.

### **1.9 Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV)**

Das Ziel der operativen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sollte die bestmögliche Tumorreduktion sein. Die Prognose wird wesentlich durch das Ausmaß der operativen Tumorentfernung bestimmt. Der postoperative Tumorrest ist nach dem Stadium stärkster, unabhängiger Prognoseparameter und derzeit der einzige, der effektiv beeinflusst werden kann.

Die Auswertung drei großer AGO-Therapiestudien (AGO-OVAR 3, 5 und 7) mit über 3000 Patientinnen hat gezeigt, dass Patientinnen mit einer makroskopischen Komplettresektion im Median 60 Monate länger überlebten als Patientinnen mit einem postoperativen

Tumorrest. Es zeigte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einer Tumorkomplettresektion im Vergleich zu denen mit einem Tumorrest von  $< 1$  cm.

Ein deutlicher Überlebensvorteil zeigte sich ebenfalls für Patientinnen mit einer Resttumorgröße von  $< 1$  cm, gegenüber denen mit einem Tumorrest  $> 1$  cm.

Das wichtigste operative Ziel bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IIB- IV ist die komplette Tumorsektion. Dieses Ziel wird häufiger von einem gynäkologischen Onkologen erreicht, als von einem auf diesem Gebiet nicht spezialisierten Operateur [28,29].

Folgendes operatives Vorgehen wird nach den aktuellen Leitlinien empfohlen [70,138]:

- Therapieziel immer R0-Resektion [30]
- Längslaparotomie
- Netzresektion infragastrisch unter Mitnahme der milznahen Anteile und Exploration der Bursa omentalis
- Adnexektomie beidseits nach weiträumiger Eröffnung des Retroperitoneums, Hysterektomie, hohes Absetzen der Ovarialgefäßbündel
- Resektion des befallenen Peritoneums (parietale) einschließlich Zwerchfellperitoneum
- Resektion befallener Dünn- und Dickdarmanteile; Darmresektion bei  $> 50$  % notwendig
- Oberbaucheingriff (z.B. Splenektomie, Leberresektion) nur wenn dadurch Tumorfreiheit erreicht werden kann, sonst erhöhte Morbidität
- Appendektomie bei Tumorbefall oder muzinösen Tumoren/ intraoperativ unklarem Tumortyp
- systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zur Vena renalis nur bei makroskopischer Tumorfreiheit oder wenigstens Tumorrest  $< 1$  cm sinnvoll, sonst nur Entfernung sogenannter „bulky nodes“ (vergrößerter Lymphknoten); bei Tumorrest bis 1 cm wurde nur ein Einfluss auf das progressionsfreie, nicht aber auf das Gesamtüberleben beobachtet; bei größerem extranodulären Tumorrest erscheint die Lymphonodektomie nicht sinnvoll
- nach ausgedehnten Operationen ist häufig eine interdisziplinäre Betreuung (Chirurgie, Urologie, Anästhesie, Intensivmedizin) sowie Überwachung auf Intensivstation notwendig; deshalb die Empfehlung, Operationen in onkologischen Zentren durchzuführen.

### *Systemische Therapie*

Nach operativer Therapie wird standardmäßig eine platin- und taxanhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen empfohlen. Die systemische Therapie sollte möglichst innerhalb der ersten 3 Wochen postoperativ begonnen werden. Die beste Datenlage im Hinblick auf Wirkung, Nebenwirkung und Applikationsform existiert für die Anwendung von Paclitaxel (175 mg/ m<sup>2</sup> über 3 h i.v.) und Carboplatin (AUC 5). Die Kombination aus beiden Substanzen ist nach dem Ergebnis einer Metaanalyse der zu diesem Thema vorhandenen Studien der Platin-Monotherapie überlegen [21,73]. In den Stadien IIIB bis IV erfolgt standardmäßig die Zugabe von Bevacizumab simultan zur Chemotherapie und anschließend als Erhaltungstherapie über insgesamt 15 Monate [94]. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1). Er bindet sich an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) des Tumors, blockiert die Kapillarsprossung und hemmt hierdurch die Tumorneoangiogenese. Es kommt zur Apoptose der Tumorzelle [13,97]. Dass durch Zugabe des Antikörpers Bevacizumab eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls erreicht werden kann, zeigte sowohl die europäische ICON7-Studie als auch die GOG-218 Studie der amerikanischen Gynecologic Oncology Group [1,94]. Auf Grundlage dieser Studien wurde Bevacizumab im Jahr 2011 in Deutschland zugelassen. Die Zulassung erfolgt für den Einsatz bei der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIIB-IV) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie als Erhaltungstherapie über insgesamt 15 Monate. Eine Alternative zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel stellt die Kombination von Carboplatin und PEG-liposomalem Doxorubicin dar. Vor allem bei Patientinnen mit präexistierender Nervenschädigung oder fehlender Akzeptanz einer Alopezie kann diese Alternativtherapie zum Einsatz kommen [96]. Bei älteren multimorbiden Patientinnen kann als Firstline Therapie eine Monochemotherapie mit Carboplatin durchgeführt werden.

#### **1.10 Rezidive**

Etwa 60 – 70 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erleiden innerhalb der ersten fünf Jahre ein Rezidiv. Mit der Diagnose eines Rezidivs handelt es sich um eine inkurable Erkrankung. Die Ziele der Therapie sind nun die Verbesserung bzw. der Erhalt von Lebensqualität, Reduktion von Symptomen und wenn möglich die Verlängerung der Überlebensdauer. Der Stellenwert der Rezidivchirurgie ist noch unklar, aber bei einem ausgewählten Patientinnenkollektiv konnte ein Nutzen nachgewiesen werden [34,49].

Bei Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, unterscheidet man hinsichtlich der Platinsensitivität unterschiedliche Arten von Rezidiven. Diese Unterscheidung spielt bei der Rezidivtherapie eine wichtige Rolle (Tabelle 3).

Für die Secondline-Therapie gilt: je länger das Intervall zwischen adjuvanter Chemotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Tumoransprechens auf die Therapie [78].

Als platinsensitiv gilt ein Rezidiv, wenn es frühestens 6 Monate nach der letzten platinhaltigen Chemotherapie auftritt. Eine Kombination aus Carboplatin/ Paclitaxel kann hier erneut gegeben werden. Alternativ kommen Kombinationen aus Carboplatin und Doxorubicin oder Carboplatin und Gemcitabin infrage. Außerdem wird eine Ergänzung der Therapie mit Bevacizumab empfohlen [1].

Bei platin-resistenten Rezidiven wird eine Monochemotherapie mit Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabine oder Paclitaxel empfohlen, da eine Kombinationstherapie keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie bringt [138].

Für die systemische Therapie eines platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidives steht seit Juli 2015 das Medikament Olaparib zur Verfügung. Olaparib ist ein PARP-Hemmer (Poly-ADP-Ribose-Polymerase, Enzym für DNA-Reparatur) und kann als Erhaltungstherapie bei der Therapie von high-risk Karzinomen mit BRCA-Mutationen eingesetzt werden. Unter Erhaltungstherapie mit Olaparib konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von etwa 4 auf 11 Monate erreicht werden [71].

Bei der Therapie eines Ovarialkarzinomrezidivs handelt es sich um eine Therapie mit palliativem Ansatz, bei der die Erhaltung der Lebensqualität der Patientin im Vordergrund steht.

**Tabelle 3: Einteilung der Rezidive bei Patientinnen nach platinhaltiger Chemotherapie mit entsprechenden Ansprechraten auf erneute platinhaltige, systemische Therapie [30].**

<b>Platinsensitivität</b>	<b>Intervall bis zum Rezidiv</b>	<b>Ansprechraten</b>
platin-sensitiv	> 12 Monate	60 %
platin-intermediär sensitiv	6 - 12 Monate	30 - 40 %
platin-resistent	< 6 Monate	< 10 %

Die Indikation für eine erneute operative Therapie besteht erst beim Auftreten des Rezidivs mindestens ein Jahr nach Abschluss der Chemotherapie. Es erfolgt die Durchführung eines

sekundären Debulking mit dem Ziel, Tumorfreiheit zu erreichen [138]. Vor allem Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv, die nach der Primäroperation keinen Resttumor aufweisen, sich in gutem Gesundheitszustand befinden und bei denen eine geschätzte Aszitesmenge von weniger als 500 ml vorliegt, haben gute Chancen auf eine komplette, sekundäre Tumorreduktion [49,50].

Tritt ein Rezidiv innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende auf, besteht keine Indikation zur operativen Therapie. Allerdings können hier Interventionslaparotomien zur symptomatischen Therapie notwendig werden [50].

### **1.11 Nachsorge**

Die Nachsorge beinhaltet das Erkennen eines Rezidivs, die psychosoziale Betreuung, die Beurteilung der Lebensqualität, die Beratung über rehabilitative Maßnahmen sowie die Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen.

Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom sollten über den gesetzlichen Anspruch auf Rehabilitationsmaßnahmen und die Möglichkeit der Unterstützung durch die Sozialberatung informiert werden. Die psychoonkologische Betreuung von Patientinnen ist ein wichtiger Bestandteil der onkologischen Versorgung. Psychosoziale Interventionen haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, die psychische Befindlichkeit und die Verarbeitung der Krankheit [119]. Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom werden nach der Primäroperation im Rahmen einer onkologischen Nachsorge weiter betreut. Diese umfasst eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung inklusive gynäkologischer Tast-, Spiegel- sowie einer rektalen Untersuchung. Außerdem wird eine Vaginalsonografie durchgeführt und die Lebensqualität der Patientin beurteilt [70]. Die routinemäßige laborchemische und apparative Diagnostik soll bei symptomfreier Patientin nicht durchgeführt werden, da diese zu einer früheren Diagnose eines Rezidivs führen kann und somit den krankheits- und therapiefreien Zeitraum verkürzt. Die Studien MRC OV05 und EORTC 55955 konnten eindeutig belegen, dass ein früherer Therapiebeginn zum Beispiel aufgrund eines Tumormarkeranstiegs von CA 12-5 zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens führt. Der frühere Therapiebeginn geht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher [103]. Eine weitergehende Diagnostik ist erst beim Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs indiziert.

Vor allem bei prämenopausalen Frauen kann es, nach beidseitiger Entfernung der Ovarien, zu Einschränkungen der Lebensqualität durch Symptome des Östrogenmangels kommen. Bei

diesen Patientinnen kann eine Hormontherapie mit Sexualsteroiden nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung erwogen werden.

Ferner ist es wichtig, die palliativmedizinische Betreuung bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorleiden sicherzustellen.

## **2. Borderlinetumore**

Borderlinetumore sind eine Erkrankung häufig noch fertiler Frauen. Im Allgemeinen ist die Prognose gut. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei circa 95 %.

Im Vergleich zum Ovarialkarzinom erkranken eher jüngere Patientinnen. Das mediane Alter liegt bei 49 Jahren [33,67].

In den letzten Jahrzehnten hat die Anzahl der Erkrankungen bei abnehmendem Erkrankungsalter zugenommen. Etwa ein Drittel der Patientinnen ist jünger als 40 Jahre. Aufgrund der steigenden Anzahl der Patientinnen mit Borderlinetumoren und Kinderwunsch hat die fertilitätserhaltende Therapie an Relevanz gewonnen. Auch der Erhalt der endokrinen Funktion bei prämenopausalen Frauen gewinnt zunehmend an Bedeutung [126]. Die Klassifikation der Borderlinetumore erfolgt gemäß WHO analog zum Ovarialkarzinom (siehe Tabelle 1 unter Stadieneinteilung).

### **2.1 Histologie**

Entscheidend ist die Unterscheidung zwischen muzinösen und serösen Borderlinetumoren. Das biologische Verhalten dieser beiden Tumortypen ist sehr unterschiedlich. Bei ca. 55 % der Borderlinetumore handelt es sich um seröse Tumore. Hier muss eine klare Abgrenzung zu den invasiven serösen low-grade Karzinomen erfolgen.

Muzinöse Tumore machen etwa 40 % der Borderlinetumore aus [40,64]. Bei diesen sollte differenzialdiagnostisch eine Ovarmetastase eines extra-ovariellen Adenokarzinoms ausgeschlossen werden (v.a. Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Gallenwege). Für eine adäquate histologische Diagnosesicherung ist außerdem eine Charakterisierung eventuell vorhandener Implantate sowie die Angaben zur Mikroinvasion wichtig [44,133].

Eine spezialisierte histopathologische Zweitbegutachtung von ovariellen Borderlinetumoren ist empfehlenswert [70,126]. Endometrioide (2 %), klarzellige (< 1 %) und andere Tumorhistologien (ca. 2 %) kommen wesentlich seltener vor und spielen eine eher untergeordnete Rolle [40].

### **2.2 Klinik und Diagnostik**

Borderlinetumore verursachen häufig keine Symptome und werden deshalb meist als Zufallsbefunde im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt. Es können unspezifische Beschwerden wie Spannungsgefühl und Schmerzen im Abdomen sowie atypische Blutungen auftreten [10,110]. Ein Screening wird, wie auch beim Ovarialkarzinom aktuell nicht

empfohlen [40,70]. Bei der Diagnostik stehen neben einer körperlichen und gynäkologischen Untersuchung sowie einer Anamnese die Vaginalsonografie und eine Dopplersonografie im Vordergrund [110].

### **2.3 Operative Therapie**

Für eine kurative Behandlung ist eine chirurgische Therapie bei Borderlinetumoren ausreichend. Ein sorgfältiges chirurgisches Staging sowie eine komplette Tumoresektion haben einen entscheidenden Einfluss auf die Rezidivrate [33,110]. Nach aktueller Studienlage wird das Gesamtüberleben durch eine Stagingoperation nicht verbessert, allerdings kommt es zu einer Verlängerung der rezidivfreien Zeit. Ein gutes Staging ist entscheidend, um die Patientinnen zu entdecken, die eine extraovarielle Tumormanifestation aufweisen oder bei denen ein invasives Karzinom vorliegt [33,133].

Abhängig von der Tumorhistologie werden unterschiedliche Vorgehensweisen empfohlen.

Bei der Auswertung verschiedener Metaanalysen erfolgte die Einordnung in ein höheres Tumorstadium nach ausführlichem Staging bei ca. 15 – 30 % der Patientinnen mit einem serösen Tumor, bei muzinösen Tumoren kam es äußerst selten vor [48,117].

Eine weitere große Metaanalyse, die Studien von Patientinnen mit serösen (42 Studien) sowie muzinösen Tumoren (12 Studien) auswertete, kam zu dem Ergebnis, dass bei serösen Tumoren mit einer Inzidenz von 7,3 % invasive und bei 34,4 % nicht invasive Implantate vorkommen. Bei den muzinösen Tumoren waren es im Vergleich dazu sehr wenig Patientinnen (N=6) mit nicht-invasiven Implantaten und bei keiner Patientin konnten invasive Implantate nachgewiesen werden. Aktuell wird daher der Stellenwert einer Re-Staging Operation bei Patientinnen mit einem muzinösen Tumor diskutiert. Patientinnen mit einem serösen Tumor sollten ein sorgfältiges Staging, wie in Tabelle 4 angegeben, erhalten [133].

Noch vor wenigen Jahren war die Hysterektomie ein wichtiger Bestandteil der operativen Therapie bei Borderlinetumoren. Da ein Befall sehr selten vorkommt, kann bei einem unauffälligen Uterus nach heutigem Stand bei seröser oder muzinöser Tumorhistologie auf eine Hysterektomie verzichtet werden. Beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne Hysterektomie zeigte sich kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben [33,39,83].

Anders ist die Situation bei Patientinnen mit einer endometrioiden Tumorhistologie.

Diese kommen mit einer Häufigkeit von ca. 2 % vor [64]. Neben einem endometrioiden Borderlinetumor kann gleichzeitig ein Endometriumkarzinom vorliegen. Deshalb wird in



diesen Fällen bei Erhalt der Gebärmutter die Durchführung einer Kürettage empfohlen [130,133].

Unabhängig von der Tumorhistologie besteht keine Indikation für eine Lymphonodektomie, da sich hierdurch weder eine Verbesserung des Gesamtüberlebens noch der rezidivfreien Zeit gezeigt hat [63,138].

Für die Prognose von entscheidender Bedeutung ist neben der vollständigen Tumorresektion die Betreuung der Patientin durch einen gynäkologischen Onkologen, da dieser häufiger im Rahmen der operativen Therapie Tumorfreiheit erreicht. Eine vollständige Tumorentfernung ist mit einer besseren Prognose verbunden [29,33]. Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Therapieempfehlungen beim Borderlinetumor nach dem aktuellen Stand der Forschung [133].

**Tabelle 4: Therapieempfehlung Borderlinetumor [133]**

	<b>seröser BOT</b>	<b>muzinöser BOT</b>
<b>Chirurgisches Staging</b> - Bilaterale SO* - Peritoneal- zytologie/Biopsie - Omentektomie	- Hinweise für höhere Inzidenz extra-ovarieller Manifestationen	- wahrscheinlich Übertherapie - kein Re-Staging empfohlen - Appendektomie umstritten
<b>Fertilitätserhaltende Therapie</b>	unilateraler Befall: - unilaterale SO* - auch alleinige Ovarialzystenentfernung möglich, individuelle Entscheidung mit Patientin besprechen  bilateraler Befall: - beidseitige Ovarialzystenentfernung	unilateraler Befall: - unilaterale SO* empfohlen zum Ausschluss Intraepitheliales Karzinom  bilateraler Befall - praktisch kein Vorkommen bei muzinösen BOT, genaue Überprüfung der Pathologie, Ausschluss Metastase
<b>Systemische Therapie</b>	keine Indikation	keine Indikation

\*SO: Salpingoophorektomie

Da auch Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch bzw. mit dem Wunsch nach Fertilitätserhalt an einem Borderlinetumor erkranken, spielt die fertilitätserhaltende Therapie eine wichtige Rolle. Aufgrund der aktuellen Studienlage geht die Tendenz hin zu einer weniger aggressiven chirurgischen Therapie [126,133].

Bei Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium (FIGO I) und seröser Tumorhistologie ist eine einfache Ovarialzystenentfernung denkbar [134].

Eine Metaanalyse von 39 Studien zeigte einen Anstieg der Rezidivrate, wenn bei unilateralen serösen Tumoren eine einseitige Tumorentfernung erfolgte. Das Gesamtüberleben wurde allerdings nicht beeinflusst. Daher ist eine einfache Ovarialzystenentfernung bei unilateralem Tumor und seröser Tumorphistologie als ausreichend anzusehen. Liegt ein bilateraler Befall vor, sollte eine beidseitige Tumorentfernung erfolgen [134].

Muzinöse Tumoren werden prinzipiell als ungefährlicher angesehen. Die Prognose ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 98 % sehr gut. Das Vorliegen eines höheren Tumorstadiums (ab FIGO IC), eines intraepithelialen Karzinoms oder von Mikroinvasionen ist mit dem Risiko verbunden, dass Rezidive in Form von invasiven Ovarialkarzinomen auftreten [129]. Der sichere Ausschluss eines intraepithelialen Karzinoms ist prognostisch von großer Bedeutung. Aus diesem Grund wird bei Patientinnen mit muzinösen Tumoren im Frühstadium eine unilaterale Salpingoophorektomie empfohlen [25].

Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen bei Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch und einem Borderlinetumor ist gerechtfertigt, allerdings sollten die Patientinnen über das erhöhte Rezidivrisiko aufgeklärt werden [126].

Die spontane Schwangerschaftsrate nach fertilitätserhaltendem Vorgehen liegt bei ca. 50 % [25]. Dabei zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Patientinnen mit kompletter Tumorentfernung und denen mit einseitiger Salpingoophorektomie. Es ist wichtig, die Patientinnen darüber zu informieren, dass bei einer einseitigen Salpingoophorektomie die Rezidivrate geringer ist, ohne dass es zu einem nennenswerten Verlust der Fertilität kommt [133].

Die systemische Therapie spielt bei der Behandlung von Borderlinetumoren eine untergeordnete Rolle. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei Borderlinetumoren wurde bisher nicht nachgewiesen [33,121,133].

## **2.4 Rezidive**

Insgesamt sind Rezidive bei Borderlinetumoren selten. Patientinnen, die jünger als 40 Jahre alt sind, weisen häufiger (ca. 19 %) ein Rezidiv auf als Patientinnen über 40 Jahre (ca. 10 %). Vergleicht man diese beiden Gruppen im Hinblick auf das Gesamtüberleben, zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Etwa ein Drittel der Rezidive treten als invasive Rezidive auf. Im Rahmen der ROBOT-Studie wurden unter anderem die Patientinnen mit einem Erkrankungsalter unter 40 Jahren mit denen ab 40 Jahren verglichen. Dabei zeigten sich in der Gruppe ab 40 Jahre 66,7 % maligne Rezidive. Dies traf nur auf 12 % in der Gruppe der unter 40 Jährigen zu.

Ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erhöhte das Rezidivrisiko bei Patientinnen unter 40 Jahren. In der Gruppe der Patientinnen ab 40 Jahren kam es zu einer Verkürzung der tumorfreien Zeit bei inkomplettem Staging und höherem FIGO-Stadium.

Tritt viele Jahre nach der Erstdiagnose eines Borderlinetumors ein invasives Karzinom in der Bauchhöhle auf, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein Zweitkarzinom (invasives primäres Peritonealkarzinom) und nicht um das Rezidiv des vor Jahren diagnostizierten Borderlinetumors [33,126].

### **3. Zielstellungen**

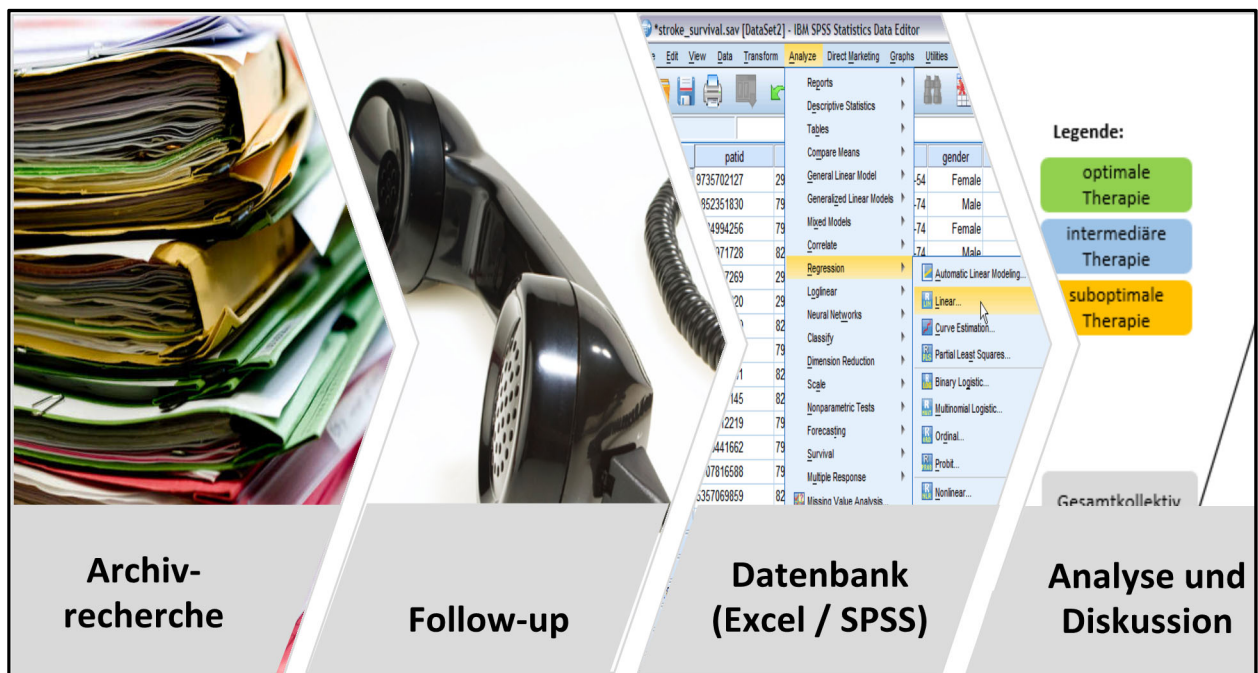
Die vorliegende Arbeit wurde unter Berücksichtigung folgender Ziele erstellt:

- A. Retrospektive Analyse von an einem Ovarialkarzinom oder einem Borderlinetumor erkrankten Patientinnen im Zeitraum 1997 bis 2010 am Klinikum St. Georg Leipzig gGmbH (Beobachtungszeitraum endet 12/2014)
- B. Analyse klinischer und morphologischer Prognosefaktoren und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben der an einem Ovarialkarzinom erkrankten Patientinnen
- C. Stellenwert der operativen Radikalität
- D. Beurteilung der therapeutischen Qualität
- E. Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und Vergleich mit nationalen und internationalen Studien

### **4. Materialien und Methoden**

#### **4.1 Patientinnenkollektiv**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Analysiert wurden die klinischen Daten von insgesamt 228 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.12.2010 aufgrund der Diagnose primäres Ovarialkarzinom (N= 170) oder Borderlinetumor (N= 58) am Klinikum St. Georg behandelt wurden. Stichtag für den Abschluss des Beobachtungszeitraums war der 31.12.2014. Anhand der Tumordokumentation der Klinik für Gynäkologie konnten alle relevanten Fälle ermittelt werden. Die Recherche wurde anschließend im Archiv des Klinikums durchgeführt. Die Vervollständigung der Daten erfolgte mit Hilfe des regionalen Tumorregisters und dem Einwohnermeldeamt der Stadt Leipzig. Die für die Auswertung relevanten Daten wurden in einem dafür speziell entwickelten, strukturierten Erhebungsbogen erfasst (siehe Anhang). Insgesamt wurden 30 Parameter registriert. Alle Daten wurden in eine Excel-Datenbank eingegeben, auf Plausibilität geprüft und in das Statistikpaket SPSS Version 22.0 übertragen. Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte in MS Excel und in SPSS.



**Abbildung 1: Ablauf der Datenerhebung und Auswertung**

## 4.2 Datenerhebung und Auswertungskriterien

Die Krankengeschichte und das Überleben der Patientinnen wurde bis zum 31.12.2014 auf Grundlage der Krankenakten, der Tumorregister der Stadt Leipzig sowie der Einwohnermeldeämter verfolgt.

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Borderlinetumor und die Zweite die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Es erfolgte eine Analyse beider Kollektive anhand unterschiedlicher Auswertungskriterien. Als Datum der Erstdiagnose der Erkrankung wurde entweder das Datum einer vorausgegangenen histologischen Diagnosesicherung (z.B. durch Laparoskopie) oder das Datum der Primäroperation genommen. Kam es zum Auftreten eines Rezidivs wurde dessen Zeitpunkt und Manifestation erfasst. Das rezidivfreie Intervall errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose und dem Zeitpunkt der Primäroperation. Die Gesamtüberlebenszeit berechnete sich aus der Differenz zwischen dem Sterbedatum bzw. dem Datum des letzten Kontakts und dem Datum der Primäroperation. Zu jedem Tumor lag ein histopathologischer Befund vor. Bei den Differenzierungsgraden wurde bei Zwischenstufen die jeweils schlechtere Differenzierung angenommen. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der FIGO-Klassifikation. Außerdem

erfolgte die Unterteilung in zwei Gruppen: frühes Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA) und fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV). Diese Unterteilung richtet sich nach der im Untersuchungszeitraum gültigen Tumorklassifikation (siehe Anlage III). Für die genaue Einteilung wurden neben dem histopathologischen Befund auch die Operationsberichte einbezogen. Die Erfassung der Aszitesmenge erfolgte anhand der Operationsberichte. Bei Patientinnen, die extern weiter behandelt wurden und bei denen der Rezidivstatus unbekannt war, wurde das Datum der letzten Vorstellung beim Gynäkologen oder in der Tumornachsorgesprechstunde als Zeitpunkt angenommen bis zu dem sicher kein Rezidiv aufgetreten war. Patientinnen, die nach Abschluss der Therapie nicht mehr in der Klinik oder beim behandelnden Gynäkologen vorstellig wurden und bei denen das Überlebensdatum über das Bürgeramt ermittelt werden konnte, wurden als rezidivfrei eingestuft.

Für die Beurteilung des Gesundheitszustandes wurde die ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiology) genutzt. Anhand dieser Klassifikation, die häufig in der Anästhesie Anwendung findet, werden Patientinnen bezüglich ihres körperlichen Zustandes in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Die Unterscheidung erfolgt anhand von systemischen Erkrankungen:

- ASA 1: normaler, gesunder Patient
- ASA 2: Patient mit geringgradiger Gesundheitsstörung
- ASA 3: ernste Gesundheitsstörung
- ASA 4: schwere Gesundheitsstörung mit Einschränkung von Organfunktionen, die die dauerhafte, schwere Einschränkungen der Aktivität bedeuten
- ASA 5: schwererkrankter Patient mit einer erwartungsgemäßen Lebenserwartung von weniger als 24 Stunden
- ASA 6 : Notfalleingriff (unabhängig von der Klassifikation 1-5)

Die jeweilige Einstufung der Patientinnen des vorliegenden Kollektivs konnte den Narkoseprotokollen entnommen werden.

Für die Beurteilung der Qualität der Therapie erfolgte die Orientierung am Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR. Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission OVAR, hat 1999 dieses Programm mit dem Ziel der Verbesserung der Versorgung beim Ovarialkarzinom gestartet. Teil dieses Programms sind landesweite Untersuchungen zu Versorgungsqualität und -struktur, um Bereiche zu identifizieren, in denen eine Verbesserung möglich und notwendig ist [89]. Um

vergleichbare Daten zu erhalten, erfolgte bei der Beurteilung der Qualität der Therapie die Orientierung an den Kriterien dieses Programms [31]. Zur Ermittlung der Qualität der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I-IIA erfolgte die Definition von 8 Items, die für ein komplettes Staging notwendig sind: Längsschnittlaparotomie, abdominelle Hysterektomie, Lavage oder Zytologie, Lymphonodektomie, peritoneale Biopsien, Adnexexstirpation beidseits, postoperativer Tumorrest und Netzresektion. Bei Patientinnen mit Zustand nach Hysterektomie wurde dieses Item als nicht relevant gewertet und es konnten max. 7 von 8 Punkten erreicht werden. Bei Patientinnen mit Zustand nach Adnexexstirpation auf einer Seite wurde das Item bilaterale Adnexexstirpation als erfüllt angesehen, wenn die andere Seite im Rahmen der Stagingoperation entfernt wurde. Patientinnen bei denen maximal ein Item fehlte, erhielten die Beurteilung "adäquates Staging". Fehlten zwei oder mehr Items wurde das Staging als suboptimal gewertet.

Als Standard der systemischen adjuvanten Chemotherapie wurde gemäß der im Untersuchungszeitraum gültigen Leitlinien definiert [108]:

- keine Gabe einer Chemotherapie bei FIGO IA Grading 1
- Angebot einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Stadium FIGO IA Grading 2 sowie IB Grading 1 oder 2
- Durchführung einer platinhaltigen Chemotherapie bei allen anderen Patientinnen.

Bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) wurde als Standard in der operativen Therapie die Debulkingoperation mit dem Ziel der größtmöglichen Tumorreduktion angesehen. Dabei wurden Patientinnen mit einem Tumorrest < 1 cm als erfolgreich operativ therapiert eingestuft.

Der postoperative Tumorrest wurde in die Kategorien makroskopische Tumorfreiheit, Tumorrest 0,1 - 1 cm oder > 1 cm eingeteilt.

Die im Untersuchungszeitraum gültigen Leitlinien empfehlen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom vor dem Jahr 2000 sechs Zyklen einer systemischen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Cyclophosphamid sowie ab dem Jahr 2000 sechs Zyklen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/ m<sup>2</sup>. In der statistischen Auswertung wurde die Antikörpertherapie nicht berücksichtigt, da diese im Beobachtungszeitraum noch nicht etabliert gewesen ist.

In Anlehnung an das Qualitätssicherungsprogramm der AGO-OVAR wurden alle Kombinationen eines Platins (Carbo- oder Cisplatin) mit einem Taxan (Paclitaxel oder

Docetaxel) als Standardäquivalent gewertet sowie speziell in dieser Untersuchung vor dem Jahr 2000 die Kombinationschemotherapie aus einem Platin (Cis- oder Carboplatin) mit Cyclophosphamid [31]. In einzelnen Fällen ließen sich genaue Daten zu Dauer der Chemotherapie und Anzahl der Zyklen, die in externen Einrichtungen (z.B. onkologischen Praxen wohnortnah) stattfanden, nicht retrospektiv erheben. Diese wurden in der Kategorie „suboptimale systemische Therapie“ eingestuft.

### *Nachbeobachtung*

Die Daten zum aktuellen Stand des Krankheitsverlaufs wurden unterschiedlichen Quellen entnommen. Zum einen wurden die Protokolle der onkologischen Nachsorgesprechstunde ausgewertet. Außerdem erfolgte bei Patientinnen, die nicht oder nur einen kurzen Zeitraum über die Nachsorgesprechstunde betreut wurden, die schriftliche Kontaktaufnahme mit dem weiterbehandelnden Gynäkologen bzw. Hausarzt. Desweiteren wurden in einem extra dafür konzipierten Fragebogen die Ärzte gebeten, Auskünfte zum letzten Kontakt mit der Praxis, zum eventuellen Sterbedatum, gegebenenfalls zur Todesursache und zu weiteren Therapiemaßnahmen zu erteilen (siehe Anhang II: Fragebogen für niedergelassene Ärzte). Ebenfalls wurden Daten bezüglich aufgetretener Rezidive, Metastasen, Progresse oder Remissionen erfragt.

Manche Ärzte wurden mehrfach angeschrieben. In einigen Fällen wurden die Ärzte telefonisch kontaktiert oder persönlich aufgesucht. Um den Verbleib einiger Patientinnen und die genauen Sterbedaten zu erfassen, wurde das Gesundheitsamt Leipzig angeschrieben, um Informationen aus dem Sterberegister zu erhalten. Außerdem wurde für die Gesamtüberlebensrate mit Hilfe des Bürgeramtes ermittelt, welche Patientinnen am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren.

Hinsichtlich des Überlebens wurden die Patientinnen in drei Kategorien eingeteilt:

- die Patientin lebt
- die Patientin ist verstorben
- der Überlebensstatus ist unklar.

### **4.3 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung und zur Datenerfassung wurden „SPSS für Windows bzw. Mac“ Version 22.0 und „Microsoft Excel für Windows bzw. Mac“ verwendet.



Es wurden im Rahmen der Analyse überwiegend deskriptive Verfahren genutzt. Im Folgenden werden die eingesetzten statistischen Auswertungsverfahren zusammengefasst:

- Häufigkeiten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson verglichen und Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) angegeben.
- Kategorische Variablen wurde durch den Chi-Quadrat- Test nach Pearson miteinander verglichen.
- Um Variablen mit Rangcharakter miteinander zu vergleichen, erfolgte die Berechnung der Mediane.
- In allen Analysen wurden zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse Irrtumswahrscheinlichkeiten bestimmt (p- Werte) und je nach Ergebnis angegeben. Als statistisch signifikant wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.
- Zur Schätzung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet.
- Die Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben resultieren aus der Kaplan-Meier Methode für die univariate Überlebensanalyse.
- Mittels des Logrank-Tests konnten verschiedene Überlebenskurven verglichen werden.
- Bei der Diskussion von Überlebenskurven definiert sich der Median als Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und dem Zeitpunkt, an dem noch 50 % der Patientinnen am Leben waren.
- Es erfolgte eine Multivariate Analyse (Cox-Regression) zur Gewichtung des Stellenwerts klinischer und morphologischer Prognosefaktoren sowie der operativen Radikalität.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Ovarialkarzinom

Die Analyse der Patientinnen des Untersuchungszeitraumes ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 2).

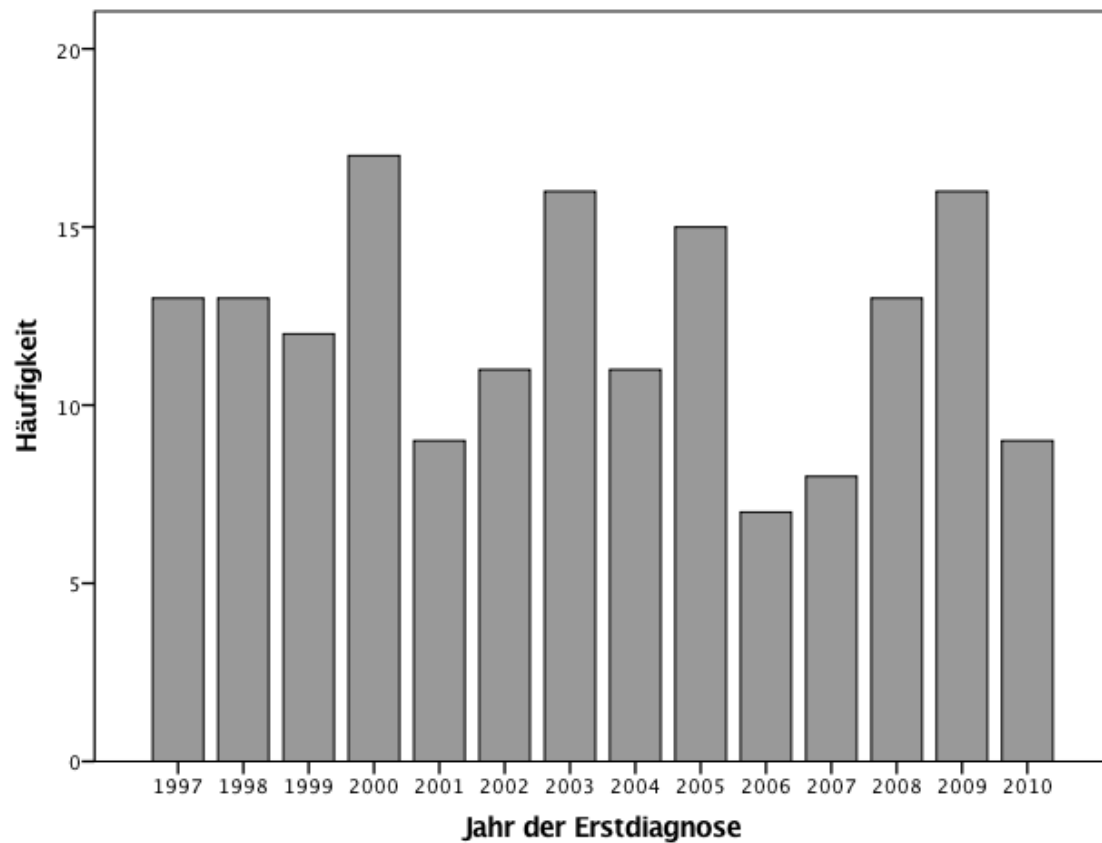


Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen im jeweiligen Kalenderjahr

**Tabelle 5: Patientinnenkollektiv Ovarialkarzinom**

Parameter	N (%)
	170 (100)
Alter bei Erstdiagnose Median (Min. /Max.)	65,5 Jahre (17 J /92 J )
Altersgruppen	
• ≤ 52 Jahre	18 (10,6)
• > 52 Jahre - ≤ 65 Jahre	59 (34,7)
• > 65 Jahre	93 (54,7)
Menopausenstatus	
• prämenopausal	19 (11,2)
• postmenopausal	151 (88,8)
allgemeiner Gesundheitszustand	
• ASA 1	18 (10,6)
• ASA 2	74 (43,5)
• ASA 3 und 4	76 (44,7)
• Unbekannt	2
Tumorstadien	
• FIGO I	44 (25,9)
• FIGO II	9 (5,3)
• FIGO III	86 (50,6)
• FIGO IV	31 (18,2)
Histologie	
• serös	115 (67,6)
• muzinös	21 (12,4)
• endometrioid	18 (10,6)
• Sonstige	16 (9,4)
Grading	
• G1	27 (15,9)
• G2	54 (31,8)
• G3/ G4	75 (44,1)
• Gx	14 (8,2)
Tumorstadium	
• kein Rest	76 (44,7)
• 0,1 - 1 cm	16 (9,4)
• > 1 cm	78 (45,9)
Aszites	
• kein Aszites	72 (42,4)
• ≤ 500 ml	47 (27,6)
• > 500 ml	49 (28,8)
• unbekannt	2

### 5.1.1 Epidemiologische Daten

#### *Altersverteilung und Menopausenstatus*

Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug bei Diagnosestellung 65,5 Jahre. Die jüngste Patientin war 17, die älteste 92 Jahre alt.

Insgesamt waren 67,7 % der Patientinnen älter als 60 Jahre. Der Erkrankungsgipfel lag in der Altersgruppe 71-80 Jahre (Tabelle 6). Bei der Altersverteilung nach dem mittleren Alter des Auftretens der Menopause, zeigte sich ebenfalls eine ungleiche Verteilung auf die Altersgruppen (Alter < 52 Jahre, 52 - 65 Jahre, > 65 Jahre) [143]. Der Erkrankungsgipfel lag mit 54,7 % in der Altersgruppe > 65 Jahre. 18 Patientinnen waren bei Diagnosestellung jünger als 52 Jahre.

Die Zahl der postmenopausalen Frauen mit Ovarialkarzinom lag bei 88,8 % (N = 151).

19 Patientinnen waren prämenopausal bei Erstdiagnose.

**Tabelle 6: Verteilung der Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf die Altersgruppen**

Altersgruppe	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
≤ 30	2	-
31 - 40	2	-
41 - 50	13	7,6
51 - 60	38	22,4
61 - 70	51	30,0
71 - 80	52	30,6
> 80	12	7,1
Gesamt	170	100

#### *Altersverteilung in Abhängigkeit von Tumorstadium und -typ*

Bei der Betrachtung des medianen Alters in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Die Berechnung ergab bei Patientinnen mit frühen Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA) ein mittleres Alter von 62,9 Jahren und bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden (FIGO IIB-IV) ein medianes Alter von 66,4 Jahren. Damit waren Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium etwa vier Jahre jünger als Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (Tabelle 7 und 8).

**Tabelle 7: Mittleres Alter und Standardabweichung des Erkrankungsalters bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO)**

FIGO-Stadium	N	Jüngste Patientin	Älteste Patientin	Mittleres Alter
IA - IIA	46	21	86	62,9 (+/- 13 Jahre)
IIB - IV	124	17	92	66,4 (+/- 11 Jahre)

**Tabelle 8: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Tumorstadium**

FIGO-Stadium	< 52 Jahre	52 - 65 Jahre	> 65 Jahre	Gesamt
IA - IIA	7	18	21	46
IIB - IV	11	41	72	124
Gesamt	18	59	93	170

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und dem Alter der Patientin (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,28$ ).

Auch bei der Bestimmung des mittleren Alters der Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumortyp ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Die Ergebnisse können Tabelle 9 entnommen werden.

**Tabelle 9: Mittleres Alter und Standardabweichung des Erkrankungsalters bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom bezogen auf den Tumortyp**

Tumortyp	N	Jüngste Patientin	Älteste Patientin	Mittleres Alter
serös	115	37	92	66,6 (+/- 10 Jahre)
Non-serös	55	17	90	63,0 (+/- 15 Jahre)

### 5.1.2 Gesundheitszustand

Die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands erfolgte präoperativ durch die Anästhesie unter Verwendung der ASA-Klassifikation. Von 170 Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden 54,1 % ( $N = 92$ ) als gesund oder mit geringgradiger Gesundheitsstörung eingestuft. Eine ernste bis schwere Gesundheitsstörung lag bei 44,7 % ( $N = 76$ ) vor. Bei zwei Patientinnen erfolgte keine Einstufung. Die Gesamtverteilung ist in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Darstellung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom**

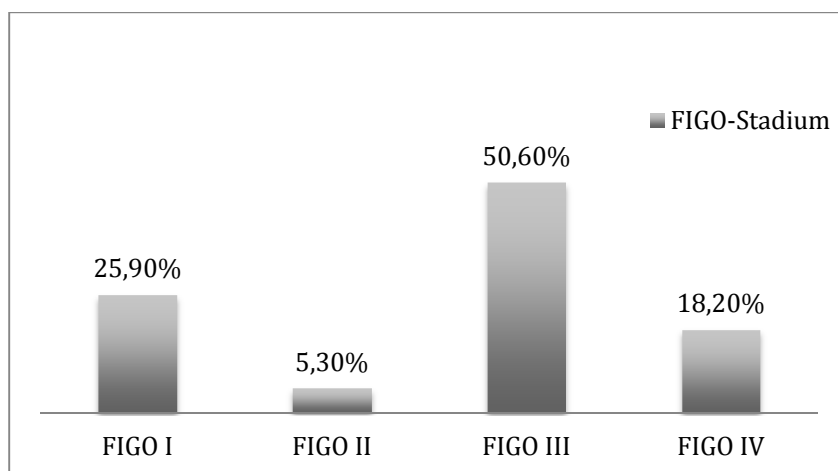
Allgemeiner Gesundheitszustand (ASA)	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
Gesunder Patient (ASA 1)	18	10,6
Geringgradige Gesundheitsstörung (ASA 2)	74	43,5
Ernste bis schwere Gesundheitsstörung (ASA 3)	76	44,7
Unbekannt	2	-
Gesamt	170	100

### 5.1.3 Stadieneinteilung

Die Einteilung der Tumore erfolgte anhand der FIGO-Klassifikation (FIGO I-IV).

Die meisten Patientinnen befanden sich bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium III (N = 86). Am zweithäufigsten fand sich das FIGO-Stadium I (N = 44).

31 Patientinnen wiesen ein FIGO-Stadium IV (N = 31) auf und bei neun Patientinnen erfolgte die Einteilung in ein FIGO-Stadium II. Die Abbildung 3 zeigt die genaue Verteilung auf die vier FIGO-Stadien.



**Abbildung 3: Verteilung der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom auf die FIGO-Stadien**

Darüber hinaus erfolgte die Aufteilung in zwei Gruppen. Eine Gruppe umfasst die Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA) und die zweite Gruppe die Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV).

Anhand der Tabelle 11 ist zu erkennen, dass die Mehrzahl der Patientinnen an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erkrankte.

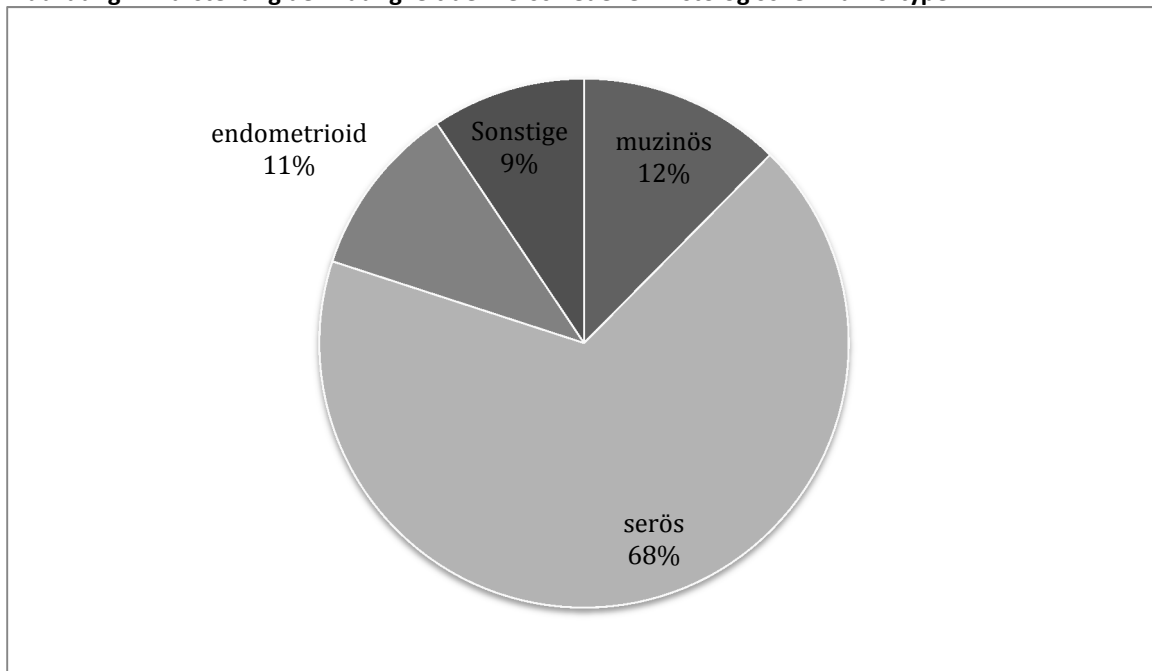
**Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung "frühes" und "fortgeschrittenes" Ovarialkarzinom**

FIGO-Stadien	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
IA-IIA	46	27,1
IIB-IV	124	72,9

#### 5.1.4 Histologische Subtypen und Differenzierungsgrade

Der größte Anteil der histologischen Befunde entfiel auf die invasiv epithelialen Tumore (95,3 %). Diese werden unterteilt in serös-papilläre Ovarialkarzinome (67,9 %), die muzinösen Karzinome (12,4 %) und die endometrioiden Karzinome (10,6 %). Acht Patientinnen (4,7 %) hatten ein anderes epitheliales Karzinom. Davon vier Patientinnen einen klarzelligen Tumor und weitere vier Patientinnen ein Ovarialkarzinom vom gemischten Typ. Die verbleibenden 4,7 % (N = 8) hatten einen nicht epithelialen Tumor. Diese verteilten sich wie folgt: vier Granulosazelltumoren, drei Keimzelltumoren und ein neuroendokriner Tumor (Abbildung 4).

**Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen histologischen Tumortypen**



Insgesamt 84,3 % der Patientinnen mit einem serösen Karzinom befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium. Im Vergleich dazu wiesen 52,4 % der Patientinnen mit muzinösen und 38,9 % der Patientinnen mit einem endometrioiden Tumor ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Bei den nicht epithelialen Tumoren befanden sich 62,5 % der Patientinnen in einem Frühstadium. Der überwiegende Teil der Patientinnen im FIGO-

Stadium III hatte ein seröses Karzinom. Die Mehrzahl der muzinösen Karzinome befand sich im FIGO-Stadium II (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Tumorstadien in Abhängigkeit histologischer Subtypen**

		Tumorstadium		
		FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV	Gesamt
Tumorhistologie	serös	18 (15,7 %)	97 (84,3 %)	115 (100 %)
	muzinös	10 (47,6 %)	11 (52,4 %)	21 (100 %)
	endometrioid	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	18 (100 %)
	Sonstige	7 (43,7 %)	9(56,3 %)	16 (100 %)

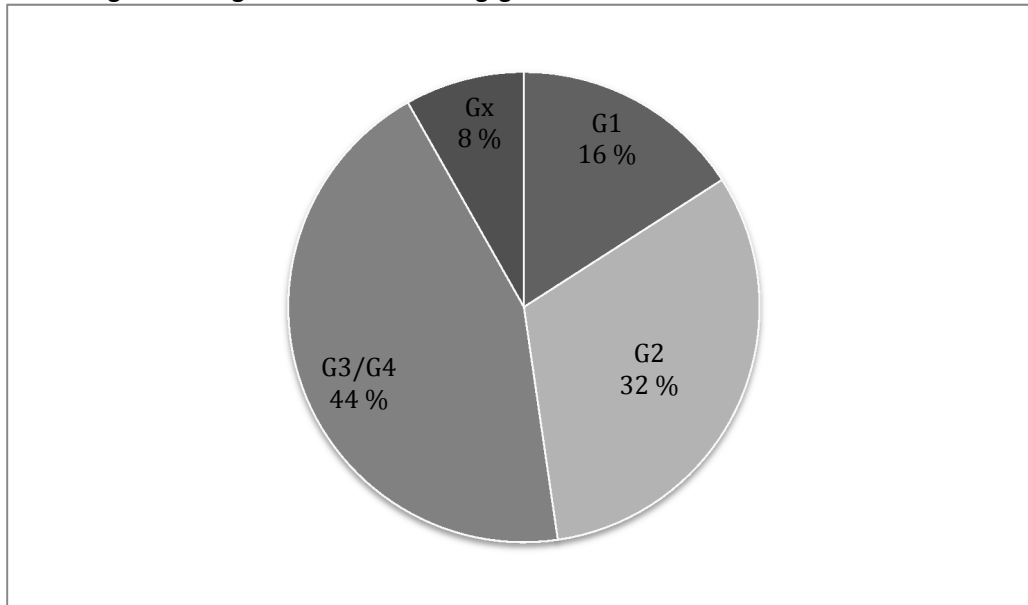
Hinsichtlich des Differenzierungsgrades (Tumorgrading) der einzelnen Ovarialkarzinome werden vier Grade unterschieden: Grad I (gut differenziert), Grad II (mäßig differenziert), Grad III (gering differenziert) und Grad IV (schlecht bzw. undifferenziert). Es gab 14 Fälle (8,2 %) bei denen der Grad der Differenzierung nicht beurteilbar war (Gx). Angaben zum Tumorgrading waren bei 156 Patientinnen vorhanden.

Am häufigsten fanden sich mit 43,5 % (N = 74) Karzinome mit einem geringen Differenzierungsgrad. Einmal wurde ein Tumor als schlecht differenziertes Karzinom eingestuft (G4). 27 Ovarialkarzinome waren gut (G1, 15,9 %) und 54 mäßig differenziert (G2, 31,8 %). Für die statistische Auswertung wurden die Differenzierungsgrade III und IV in einer Gruppe zusammengefasst (N = 75).

Bei den Übergangsfällen G1 - G2 sowie G2 - G3 wurde das jeweils schlechtere Grading angenommen. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Differenzierungsgrade zeigt Abbildung 5.



**Abbildung 5: Histologischer Differenzierungsgrad der Ovarialkarzinome**



Zwischen Tumorgrading und Tumortyp ergab sich eine signifikante Abhängigkeit (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,0001$ ). Bei Patientinnen mit einem serösen Karzinom erfolgte bei 53,1 % die Einstufung Differenzierungsgrad G3 oder G4, endometrioiden Karzinome waren überwiegend gut und muzinöse Karzinome überwiegend mäßig differenziert (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Verteilung der Differenzierungsgrade in Abhängigkeit vom Tumortyp**

		Anzahl (N)	G1 (%)	G2 (%)	G3/G4 (%)	Gx (%)
Tumorhistologi	seröse	115	12 (10,4)	38 (33,0)	61 (53,1)	4 (3,5)
	muzinös	21	5 (23,0)	9 (42,9)	4 (19,0)	3 (3,5)
	endometrioid	18	8 (44,4)	5 (27,9)	4 (22,2)	1
	Sonstige	16	2	2	6 (37,5)	6 (37,5)

### 5.1.5 Postoperativer Tumorrest

Zur Ermittlung der Resttumorgröße wurden die Operationsberichte herangezogen.

Bei allen 170 Patientinnen lag die Information zum postoperativen Tumorrest vor.

Insgesamt wurden 76 Patientinnen (44,7 %) tumorfrei operiert. Weitere 16 Patientinnen (9,4 %) hatten einen Tumorrest  $< 1\text{cm}$  und bei 78 Patientinnen (45,9 %) fand sich eine Resttumormasse von  $> 1\text{cm}$ .

Ferner erfolgte die Analyse verschiedener Einflussfaktoren (Alter, Tumortyp, Tumorstadium, Grading, Aszites) auf den postoperativen Tumorrest.

In den drei Altersgruppen zeigte sich bezüglich der Tumorrestgröße ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,012$ ). Von den Patientinnen in den Altersgruppen jünger als 52 (78 %) und 52 - 65 Jahren (51 %) konnte der Großteil tumorfrei operiert werden. In der Altersgruppe über 65 Jahren war es ein Drittel der Patientinnen (34 %). In dieser Altersgruppe hatten die meisten Patientinnen (55 %) einen Tumorrest von  $> 1$  cm. (Tabelle 14)

**Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung postoperativer Tumorrest innerhalb der Altersgruppen**

		Postoperativer Tumorrest			Gesamt
		makroskop. tumorfrei	$\leq 1$ cm	$> 1$ cm	
Alter bei Erstdiagnose	$\leq 52$	<b>14 (77,8 %)</b>	1	3 (16,7 %)	18
	$> 52, \leq 65$	<b>30 (50,8 %)</b>	5 (8,5 %)	24 (40,7 %)	59
	$> 65$	32 (34,4 %)	10 (10,8 %)	<b>51 (54,8 %)</b>	93

Ebenfalls korrelierte das Vorhandensein von Aszites mit der Menge des verbliebenen postoperativen Tumorrestes (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ).

Patientinnen ohne Aszites konnten meist tumorfrei operiert werden (76 %), wohingegen Patientinnen mit einer Aszitesmenge von  $> 500$  ml häufig einen Tumorrest von größer 1 cm postoperativ aufwiesen (80 %) (Tabelle 15).

**Tabelle 15: Abhängigkeit des postoperativen Tumorrestes von der Aszitesmenge**

		Postoperativer Tumorrest			Gesamt
		makroskop. tumorfrei	$\leq 1$ cm	$> 1$ cm	
Aszitesmenge	kein Aszites	<b>55 (76,4 %)</b>	1	16 (22,2 %)	72 (100 %)
	$\leq 500$ ml	19 (40,4 %)	7 (14,9 %)	21 (44,7 %)	47 (100 %)
	$> 500$ ml	2	8 (16,3 %)	<b>39 (79,6 %)</b>	49 (100 %)
	unbekannt	-	-	2	2

Tabelle 16 zeigt den Zusammenhang zwischen Tumortyp und postoperativem Tumorrest. Patientinnen mit einem serösen Karzinom hatten häufiger einen Tumorrest  $> 1$  cm als

Patientinnen mit einem nicht serösen Tumor. Insgesamt hatten 36 % (N = 20) der Patientinnen mit einem nicht serösen Tumor einen postoperativen Tumorrest.

Im Vergleich dazu 64 % (N = 74) der Patientinnen mit einem serösen Tumor. Tumorfreiheit wurde bei 64 % der Patientinnen mit einem nicht serösen und bei 36 % der Patientinnen mit einem serösen Tumor erreicht. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,003$ ).

**Tabelle 16: Abhängigkeit des postoperativen Tumorrestes vom Tumortyp**

		Postoperativer Tumorrest			Gesamt
		Makroskop. tumorfrei	≤ 1cm	> 1cm	
Tumortyp	serös	41 (35,7 %)	12 (10,4 %)	<b>62 (53,9 %)</b>	115 (100 %)
	nicht serös	<b>35 (63,6 %)</b>	4 (7,3 %)	16 (29,1 %)	55 (100 %)

#### 5.1.6 Aszites

Von 168 der 170 Patientinnen konnte die Aszitesmenge bestimmt werden. Bei zwei Patientinnen wurden keine Angaben gefunden. Es wurden dafür alle Operationsberichte sowie Befunde verschiedener bildgebender Verfahren ausgewertet.

Eine Aszitesmenge von ≤ 500 ml wurde als wenig und von ≥ 500 ml als reichlich definiert.

Die Mehrzahl der Patientinnen (N = 96; 56,4 %) hatte zum Diagnosezeitpunkt Aszites. Davon wiesen 49 % (N = 47) wenig und 51,0 % (N = 49) reichlich Aszites auf.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Aszites und dem Tumorstadium (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ). Dabei wurden die Patientinnen je nach FIGO-Stadium der Gruppe frühes Ovarialkarzinom (FIGO IA-IIA) oder fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB- IV) zugeordnet. Bei Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom konnte in den meisten Fällen (71,1 %) kein Aszites nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu fand sich bei nur 31,5 % der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumor kein Aszites. Insgesamt hatten 8 Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IA-IIA eine Aszitesmenge bis 500 ml (Tabelle 17), davon 6 Patientinnen mit FIGO-Stadium IC und 2 mit FIGO-Stadium IIA. Bei weiteren 5 Patientinnen wurde eine Aszitesmenge von mehr als 500 ml festgestellt. Alle diese Patientinnen hatten einen Tumor im FIGO-Stadium IC.

Aufgrund der sehr ungleichmäßigen Verteilung innerhalb der Kategorie „Aszitesmenge“ konnte eine aussagekräftige Bestimmung des Signifikanzniveaus nicht erfolgen.

**Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Aszitesmenge**

		Aszitesmenge				
		Kein Aszites	≤ 500 ml	> 500 ml	unbekannt	Gesamt
Tumor- stadium	FIGO IA-IIA	33 (71,7 %)	8 (17,4 %)	5 (10,9 %)	0	46 (100 %)
	FIGO IIB-IV	39 (31,5 %)	39 (31,5 %)	44 (35,5 %)	2	124 (100 %)

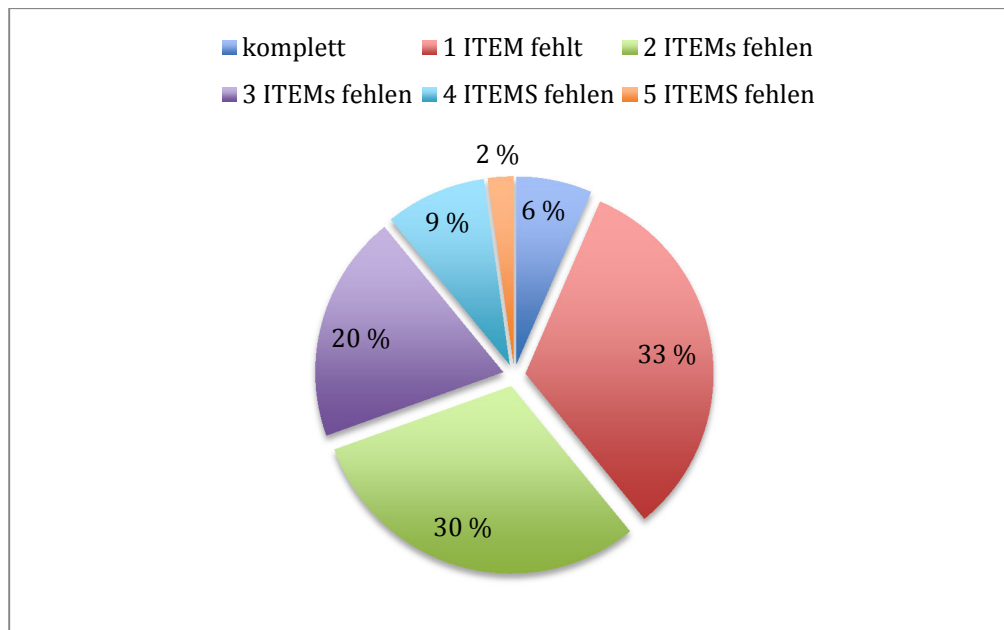
### 5.1.7 Therapie im FIGO Stadium IA-IIA

#### *Operative Therapie*

Von 170 Patientinnen befanden sich 46 im Stadium FIGO IA-IIA. Davon wiesen drei Patientinnen ein FIGO IA Grading 1 auf. Sieben Patientinnen waren jünger als 52 Jahre. Eine dieser Patientinnen entschied sich für eine fertilitätserhaltende Operation und lehnte ein komplettes Staging ab. Ein komplettes Staging wurde bei drei von 46 Patientinnen (6,5 %) durchgeführt. Für die Beurteilung der Qualität der Therapie erfolgte die Orientierung am Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR. Die Beurteilung, ob ein Kriterium erreicht wurde oder nicht, richtete sich ebenfalls nach den Vorgaben dieses Programms.

So wurde das Kriterium Omentektomie auch dann als erfüllt gesehen, wenn nur eine partielle Entfernung (mindestens infrakolisch) dokumentiert wurde. Bei den peritonealen Biopsien wurde jede Lokalisation akzeptiert, auch wenn die aktuellen Leitlinien explizit Biopsien aus Becken, Mittelbauch und Zwerchfell empfehlen. Das Kriterium Lymphonodektomie galt als erfüllt, wenn unabhängig von der Anzahl, pelvine und paraaortale Lymphknoten entfernt wurden.

Bei 17 von 46 Patientinnen (37 %) wurde, bis auf maximal ein fehlendes Item, ein komplettes Staging durchgeführt. Bei 15 Frauen fehlten zwei Items (32,6 %), bei acht Frauen fehlten drei Items (17,3 %), bei fünf Frauen fehlten vier Items (10,9 %) und nur bei einer Frau fehlten fünf Items (2,2 %). Bei keiner der Patientinnen fehlten mehr als fünf Items (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Vollständigkeit des operativen Stagings im Stadium FIGO IA-IIA**

Es erfolgte eine genaue Analyse welche Items am häufigsten und welche am seltensten fehlten. Die am häufigsten fehlenden OP-Schritte waren die Entnahme von peritonealen Biopsien (82,6 %) sowie die Durchführung der Lymphonodektomie. Bei jeder Patientin erfolgte eine Längsschnittlaparotomie im Rahmen der Primäroperation. Dieses Item wurde auch als erfüllt gewertet, wenn ein Umstieg von einem laparoskopischen Vorgehen auf einen offen chirurgischen Eingriff erfolgte.

**Tabelle 18: Häufigkeit der fehlenden Items beim operativen Staging im FIGO-Stadium IA-IIA**

Operatives Staging	Anzahl N	Fehlend in %
operativer Zugang durch Längsschnitt	0	0
Adnexektomie	2	4,3
Zytologie oder Lavage	2	4,3
Hysterektomie	2	4,3
Netzresektion	12	26,1
komplette Tumorresektion	6	13,0
Lymphonodektomie	29	63,0
peritoneale Biopsien	38	82,6

### *Systemische Therapie*

Die systemische Therapie ist die zweite Säule der Behandlung des Ovarialkarzinoms. Insgesamt erhielten 36 Patientinnen eine standardmäßige systemische Therapie und zehn Patientinnen wurden suboptimal therapiert. In die Gruppe „optimale systemische Therapie“ wurden auch die Patientinnen eingestuft, die leitliniengerecht keine systemische Therapie erhalten hatten. Drei dieser 36 Patientinnen wiesen ein hochdifferenziertes Karzinom (G1) FIGO-Stadium IA auf und somit lag keine Indikation für eine Chemotherapie vor. Weiteren zehn Patientinnen mit FIGO-Stadien IA G2 oder IB G1/G2 wurde eine platinhaltige Chemotherapie angeboten. Keine von diesen Frauen entschied sich für eine systemische Therapie. Nach den aktuellen Leitlinien kann bei diesen Patientinnen auf eine systemische Therapie verzichtet werden. 23 Patientinnen hatten bei bestehender Indikation eine platinhaltige Chemotherapie erhalten. Bei 33 Patientinnen bestand die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. 23 von 33 Patientinnen (69,7 %) erhielten eine platinhaltige Chemotherapie. Zwei Patientinnen (6 %) bekamen eine alternative Chemotherapie, wurden mit Treosulfan therapiert und in die Kategorie suboptimale systemische Therapie eingestuft. Acht Patientinnen erhielten keine Chemotherapie (24,2 %), obwohl eine Indikation bestand. Drei dieser Patientinnen befanden sich in einem FIGO-Stadium IC und davon lehnten zwei nach der Primäroperation jegliche weitere Therapie ab. Bei der dritten Patientin stand die Radiotherapie eines gynäkologischen Zweitkarzinoms (Endometriumkarzinom) im Vordergrund und es wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Zwei Patientinnen verstarben bevor die erste Chemotherapie erfolgen konnte. Die restlichen drei Patientinnen (9,1 %) erhielten die Empfehlung zur Durchführung einer Chemotherapie und waren anschließend nicht in der Nachsorgesprechstunde. Auch die Nachforschungen brachten keine Auskunft über den Erhalt der empfohlenen Therapie.

### *Qualität der Therapie*

Für die kombinierte Analyse von operativem Staging und systemischer Therapie als optimale Standardbehandlung beim frühen Ovarialkarzinom wurden alle Patientinnen gewertet, bei denen ein adäquates Staging durchgeführt wurde (maximal ein fehlendes Item) und die mindestens einen Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie bzw. keine Chemotherapie im Stadium FIGO IA oder IB Grading 1 oder 2 erhalten hatten.

Als „suboptimal“ therapiert galten die Patientinnen, die trotz Indikation keine Chemotherapie erhielten oder bei denen beim operativen Staging mehr als ein Item fehlte. Keine Patientin wurde übertherapiert und erhielt trotz fehlender Indikation eine Chemotherapie. Bei 39 % (N = 18) wurde ein optimales operatives Staging durchgeführt, 78 % (N = 36) erhielten eine optimale systemische Therapie und insgesamt 37 % (N = 17) der Patientinnen wurden optimal therapiert. Sie erhielten sowohl eine Chemotherapie als auch ein operatives Staging gemäß den zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Standards. Die nachfolgenden Tabellen 19, 20 und 21 zeigen die jeweiligen Ergebnisse.

**Tabelle 19: Qualität des operativen Stagings beim Ovarialkarzinom im FIGO- Stadium IA bis IIA**

	Anzahl N	Häufigkeit (%)
adäquates Staging	18	39
suboptimales Staging	28	61
Gesamt	46	100

**Tabelle 20: Qualität der systemischen Therapie beim frühen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA bis IIA**

	Anzahl N	Häufigkeit (%)
optimale systemische Therapie	36	78
suboptimale systemische Therapie	10	22
Gesamt	46	100

**Tabelle 21: Kombination der Qualität der systemischen und operativen Therapie im Stadium FIGO IA-IIA**

		Qualität der Chemotherapie N (%)		
		optimal	suboptimal	
Qualität der operativen Therapie N (%)	adäquates Staging	17 (37)	1	18 (39,0)
	suboptimales Staging	19 (41)	9 (19,5)	28 (61,0)
	Gesamt	36 (78)	10 (21,7)	46 (100)

### 5.1.8 Therapie im FIGO-Stadium IIB- IV

#### *Operative Therapie*

124 von 170 Patientinnen wiesen ein Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB-IV auf.

Insgesamt konnten 29,0 % dieser Patientinnen tumorfrei operiert werden, weitere 12,9 % wiesen einen Tumorrest < 1cm auf. Bei 58,1 % verblieb eine Tumorrestmasse von mehr als 1 cm. Es korrelierte der Tumorrest mit dem FIGO-Stadium (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,0001$ ).

83,3 % der Patientinnen im FIGO-Stadium IIB konnten tumorfrei operiert werden, 31,0 % im FIGO-Stadium III und 12,9 % im FIGO-Stadium IV. 48,4 % der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIB-IIIC hatten einen Tumorrest < 1 cm, dagegen nur 22,6 % der Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IV. Zudem erfolgte eine Analyse der durchgeführten OP-Schritte.

Abgesehen von einer Patientin erhielten alle eine Längsschnittlaparotomie. Bei 91,9 % wurde eine Lavage durchgeführt bzw. eine Spülzytologie entnommen. Bei 82,3 % erfolgte die Netzresektion. Über zwei Drittel der Patientinnen erhielten sowohl eine Hysterektomie als auch eine Adnexexstirpation. Die Details können Tabelle 22 entnommen werden.

**Tabelle 22: OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB- IV (N=124)**

OP-Schritte	Anzahl N	Häufigkeit (%)
Längsschnittlaparotomie	123	99,2
Hysterektomie Z.n. Hysterektomie	93	75
Adnexexstirpation Z.n. Adnexexstirpation	95	76,6
Netzresektion	102	82,3
Zytologie/ Lavage	114	91,9
peritoneale Biopsien	73	58,9
Lymphonodektomie	41	33,1
Darmeingriffe	40	32,3
Eingriffe an Milz oder Leber	8	6,5



### *Systemische Therapie*

Im Untersuchungszeitraum kam es zu einem Wechsel im Therapieregime im Bereich der systemischen Therapie. In den Jahren 1997 - 1999 galt die Kombination aus Platin (Cis- oder Carboplatin) und Cyclophosphamid als leitliniengerecht. Die aktuelle Standard-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus sechs Zyklen Carboplatin (AUC 5)/ Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über drei Stunden i.v.) im Anschluss an die Primäroperation. Da im relevanten Untersuchungszeitraum die Antikörpertherapie noch nicht etabliert war, wurde diese bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Vereinzelt erhielten Patientinnen im Rahmen von Studien eine Antikörpertherapie mit Bevacizumab.

Von 124 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bekamen 102 Patientinnen (82,3 %) eine Chemotherapie. 22 Patientinnen (17,7 %) erhielten keine Chemotherapie. Davon verstarben drei Patientinnen (2,4 %) bevor die erste Gabe Chemotherapie erfolgen konnte, bei einer Patientin konnte aufgrund des sehr schlechten Allgemeinzustandes keine systemische Therapie durchgeführt werden, acht Patientinnen wurde die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen, ob diese durchgeführt wurde konnte nicht ermittelt werden. Zwei Patientinnen lehnten eine systemische Therapie ab.

Von den 102 Patientinnen, welche eine Chemotherapie erhielten, haben 75 Patientinnen (73,5 %) eine dem heutigen Standard entsprechende Carboplatin/ Paclitaxel Chemotherapie erhalten. 23 Patientinnen (22,5 %) erhielten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Cisplatin. Davon 17 im Zeitraum 1997-1999, in welchem die Gabe dieser Kombinationstherapie als leitliniengerecht eingestuft werden kann. Bei den restlichen fünf Patientinnen wurde diese Chemotherapie als suboptimal gewertet. Weitere vier Patientinnen bekamen eine alternative Chemotherapie (siehe Tabelle 23).

Zusammenfassend erhielten 92 Patientinnen (74 %) eine dem Standard entsprechende Chemotherapie. Die Tabelle 23 fasst die verschiedenen Formen der systemischen Therapie zusammen.

**Tabelle 23: Eingesetzte Chemotherapie und Verteilung im Kollektiv fortgeschrittenes Ovarialkarzinom**

Systemische Therapie	Anzahl N	Häufigkeit %
Carboplatin/Paclitaxel	75	60,5
Cyclophosphamid/Cisplatin	23	18,5
Carboplatinmonotherapie	2	-
andere Chemotherapie	2	-
keine	22	17,8

*Qualität der Therapie*

Bei der kombinierten Analyse der operativen und systemischen Therapie wurden alle Patientinnen mit einem Tumorrest < 1 cm als optimal operativ therapiert eingestuft, sowie alle Patientinnen mit einer im entsprechenden Zeitraum gültigen Chemotherapie. Insgesamt konnten 42 % der Patientinnen erfolgreich operiert werden und 74 % erhielten eine optimale Chemotherapie. Die kombinierte Analyse ergab, dass 30 % der Patientinnen sowohl eine erfolgreiche operative Therapie als auch eine optimale Chemotherapie erhielten. Nur bei 14 % der Patientinnen wurde weder eine standardmäßige Chemotherapie, noch ein optimales Tumordebulking erreicht (Tabelle 24).

**Tabelle 24: Kombinierte Analyse der Qualität der operativen und der systemischen Therapie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIB- IV**

		Qualität der Chemotherapie N (%)		
		optimale Therapie	suboptimale Therapie	
Qualität der operativen Therapie N (%)	optimale OP	37 (30)	15 (12)	52 (42)
	suboptimale OP	55 (44)	17 (14)	72 (58)
	Gesamt	92 (74)	32 (26)	124 (100%)

5.1.9 Qualität der Therapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Von 170 Patientinnen haben N = 54 (31,4 %) sowohl eine optimale Chemotherapie, als auch eine optimale operative Therapie erhalten. 26 Patientinnen (15,3 %) haben weder eine optimale operative Therapie noch eine leitliniengerechte Chemotherapie erhalten. Die

restlichen 89 Patientinnen hatten eine suboptimale Therapie und entweder eine optimale Chemotherapie oder eine optimale operative Therapie erhalten (Tabelle 25).

**Tabelle 25: Therapiequalität im Gesamtkollektiv (N=170) OP= operative Therapie, CT= Chemotherapie, (+)= optimale Therapie, (-)= keine optimale Therapie**

Therapie Qualität	Anzahl N	Häufigkeit %
OP+/ CT+	54	31,7
OP+/CT- oder OP-/ CT+	90	53
OP-/CT-	26	15,3

#### 5.1.10 Einflussfaktoren auf die Qualität der operativen Therapie

Um den Stellenwert der operativen Radikalität näher zu untersuchen, sollte eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt werden. Da die Fallzahlen dafür zu gering und die Voraussetzungen daher nicht gegeben waren, erfolgte die Analyse, welche Faktoren die Durchführung einer optimalen operativen Therapie signifikant beeinflussten (Tabelle 26).

**Tabelle 26: Einfluss klinischer und morphologischer Prognosefaktoren auf die Qualität der Therapie**

Einflussfaktor	Chi-Quadrat-Test nach Pearson
Alter bei Erstdiagnose	p = 0,001
Aszitesmenge	p = 0,001
Gesundheitszustand (ASA-Klassifikation)	p = 0,005
Tumorgrading	p = 0,148
Tumorhistologie	p = 0,58
FIGO-Stadium	p = 0,74

Das Alter bei Erstdiagnose, der Gesundheitszustand und die Menge an Aszites beeinflussten im untersuchten Kollektiv die Qualität der operativen Therapie signifikant. Keinen signifikanten Einfluss hingegen hatten Tumorgrading, Tumorhistologie und FIGO-Stadium.

#### 5.1.11 Lymphonodektomie

Ferner erfolgte eine genaue Analyse, welche Patientinnen eine Lymphonodektomie erhielten und bei welchen darauf verzichtet wurde. Dabei wurde die Verteilung auf die

Altersgruppen, den Gesundheitszustand, den postoperativen Tumorrest und das Tumorstadium in die Auswertung einbezogen.

Insgesamt erfolgte bei 58 Patientinnen (34 %) eine Lymphonodektomie. Davon befanden sich 29,3 % in einem FIGO-Stadium IA-IIA und 70,7 % in einem FIGO-Stadium IIB-IV. Die meisten Patientinnen wurden laut ASA-Klassifikation als gesund oder mit geringer Gesundheitsstörung eingestuft (65,5 %) und waren unter 65 Jahre alt (56,1 %). Außerdem verblieb bei 36,2 % dieser Patientinnen ein Tumorrest > 1 cm. Der Großteil (55,2 %) wurde tumorfrei operiert. Bei 112 Patientinnen wurde auf eine Lymphonodektomie verzichtet. Davon befanden sich 74,1 % in einem FIGO-Stadium IIB-IV und litten zu 50 % an einer ernsten oder schweren Gesundheitsstörung.

60,7 % der Patientinnen waren zum Operationszeitpunkt älter als 65 Jahre. Ein Tumorrest von > 1 cm verblieb bei 50,9 % (Tabelle 27).

**Tabelle 27: Zusammensetzung der Patientinnenkollektive mit Lymphonodektomie und ohne Lymphonodektomie**

	<b>Lymphonodektomie N (%)</b>	<b>keine Lymphonodektomie N (%)</b>
<b>Tumorstadium</b>		
• FGO IA-IIA	17 (29,3)	29 (25,9)
• FIGO IIB-IV	41 (70,7)	83 (74,1)
<b>Altersgruppen</b>		
• < 65 Jahre	33 (56,1)	44 (39,3)
• > 65 Jahre	25 (43,1)	68 (60,7)
<b>Gesundheitszustand</b>		
• ASA 1 - 2	38 (65,5)	56 (50,0)
• ASA 3 - 4	20 (34,5)	56 (50,0)
<b>postoperativer Tumorrest</b>		
• < 1cm	37 (63,8)	55 (49,1)
• > 1 cm	21 (36,2)	57 (50,9)
<b>Gesamt</b>	<b>58 (100)</b>	<b>112 (100)</b>

#### 5.1.12 Rezidivraten

Von 170 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom blieben 36,5 % (N = 62) rezidivfrei.

Bei 59,4 % (N = 101) konnte im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv festgestellt werden.

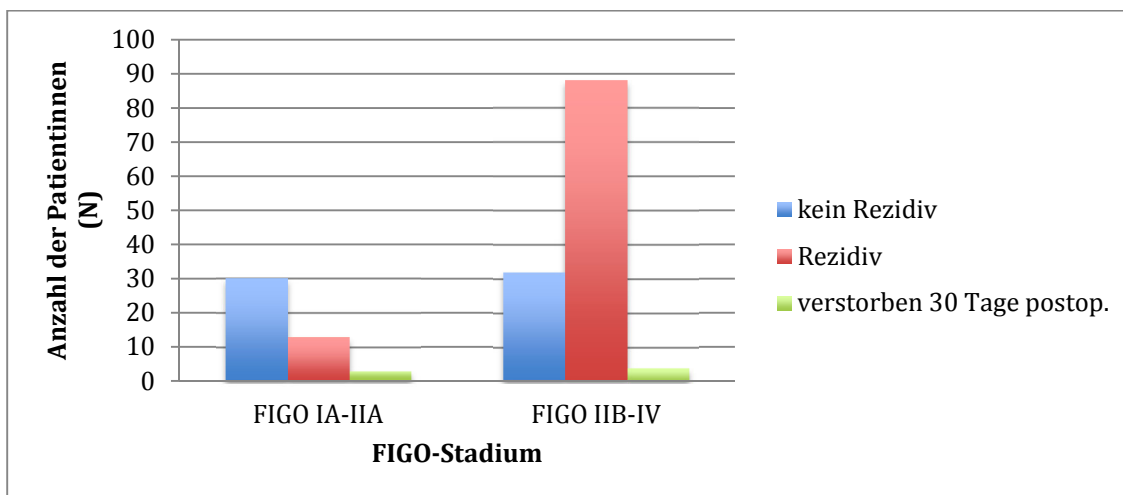
4,1 % der Patientinnen (N = 7) verstarben innerhalb von 30 Tagen postoperativ, wurden in keine der oben genannten Gruppen eingeordnet und bei der Berechnung des rezidivfreien

Intervalls nicht berücksichtigt. Einen Überblick über die Verteilung auf die 3 Gruppen liefert Tabelle 28.

**Tabelle 28: Überblick Rezidivstatus**

Rezidivstatus	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
kein Rezidiv	62	36,5
Rezidiv	101	59,4
innerhalb 30 Tagen postoperativ verstorben	7	4,1

Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, waren bei Erstdiagnose im Mittel 5 Jahre älter (mittleres Alter 67,4 Jahre), als die Patientinnen die rezidivfrei blieben (mittleres Alter 62,7 Jahre). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und dem Tumorstadium (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,001$ ). Insgesamt blieben 65,2 % der Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom rezidivfrei, dahingegen nur 25,8 % der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Karzinom. Abbildung 7 veranschaulicht den Zusammenhang.

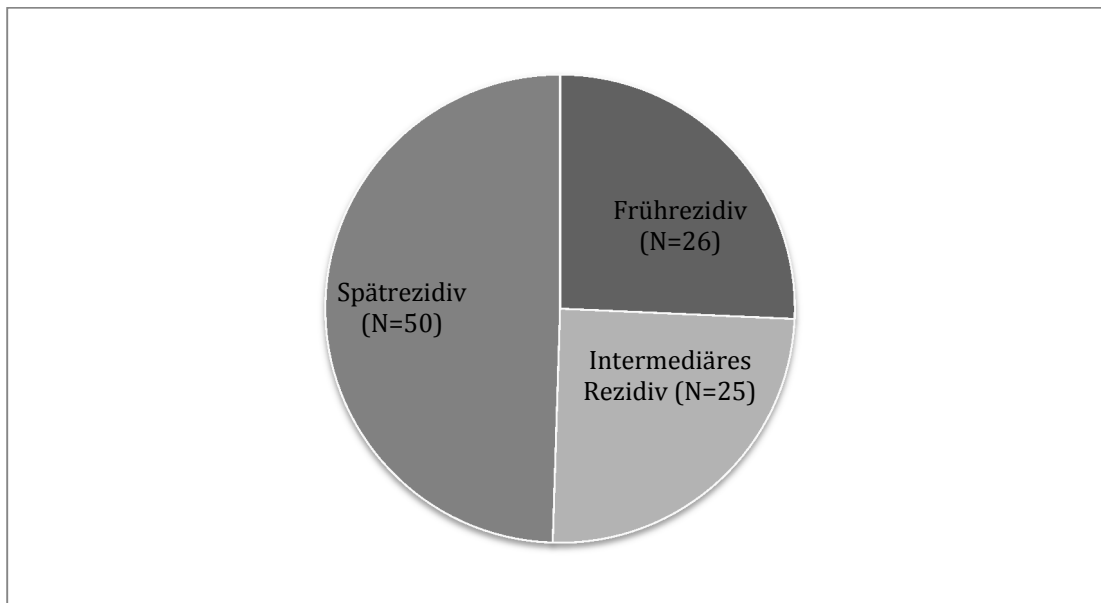


**Abbildung 7: Abhängigkeit Rezidivstatus vom Tumorstadium**

Ferner erfolgte die Einteilung in Frührezidive mit einem rezidivfreien Intervall von weniger als 6 Monaten (PFI < 6 Monate), intermediäre Rezidive (PFI 6 - 12 Monate) und Spätrezidive (PFI > 12 Monate). Zu einem Frührezidiv kam es bei 26 Patientinnen (15,3 % des Gesamtkollektivs), ein intermediäres Rezidiv trat bei 25 Frauen auf (14,7 %). Ein Spätrezidiv erlitten

50 Patientinnen (29,4 % des Gesamtkollektivs). Die folgende Abbildung 8 stellt die Verteilung hinsichtlich des Rezidivzeitpunktes innerhalb des Patientenkollektivs „Rezidiv“ dar.

**Abbildung 8: Zeitpunkt Rezidivnachweis**



#### 5.1.13 Platinsensitivität der Tumorrezidive

Hinsichtlich der Platinsensitivität wird zwischen platinresistent, platin-intermediär sensitiv und platinsensitiv unterschieden.

124 Patientinnen erhielten eine platinhaltige Chemotherapie und wurden in die Auswertung einbezogen. Davon fielen 23 Patientinnen (18,5 %) auf die FIGO-Stadien IA-IIA und 101 Patientinnen (81,5 %) auf die Stadien FIGO IIB-IV.

Von diesen 124 Patientinnen erlitten 81 (65,3 %) ein Rezidiv. Davon konnten 61 (77,8 %) als platinsensitiv oder intermediär-sensitiv eingestuft werden und 22,2 % der Patientinnen als platinresistent. Die folgende Tabelle veranschaulicht die genaue Verteilung innerhalb der FIGO-Stadien.

**Tabelle 29: Platinsensitivität der Tumorrezidive innerhalb der FIGO-Stadien**

	platinsensitiv	platin-intermediär-sensitiv	platinresistent
FIGO IA-IIA N (%)	5 (55,6 )	2	2
FIGO IIB-IV N (%)	36 (50,0)	20 (27,8)	16 (22,2)

## 5.2 Überlebenszeiten

In diesem Kapitel wird der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben analysiert. Das mediane Überleben betrug 61 Monate (circa 5 Jahre).

Die Patientin mit der längsten Überlebenszeit überlebte 170 Monate. Die kumulierte 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 52 % (Abbildung 9).

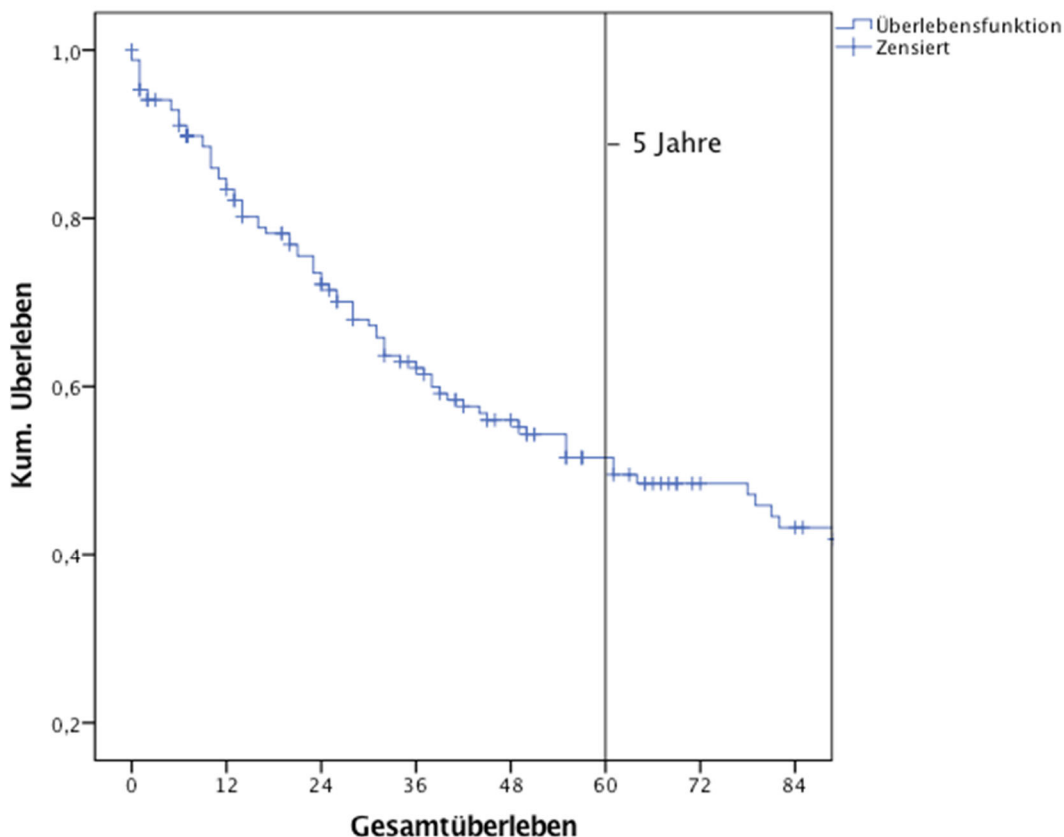


Abbildung 9: Gesamtüberleben aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom

### 5.2.1 Alter

Um den Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben zu analysieren, wurden die drei Altersgruppen (wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben) miteinander verglichen. Dabei hat sich das Alter bei Erstdiagnose als statistisch signifikanter Prognosefaktor erwiesen (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,002$ ). Der Median wurde nach 60 Monaten bei Patientinnen mit einem Alter unter 65 Jahren nicht erreicht. Bei Patientinnen in der Altersgruppe  $> 65$  Jahre lag die mediane Überlebensdauer bei 38 Monaten. Die mittlere Überlebensdauer von Patientinnen mit einem Alter  $\leq 52$  Jahre betrug 113 Monate, in der Altersgruppe 52 - 65 lag diese bei 111,8 Monaten. Bei Patientinnen mit einem Alter über 65 Jahre sank die

durchschnittliche Überlebensdauer auf 63,1 Monate. Somit korrelierte ein höheres Erkrankungsalter mit einer geringeren Überlebenszeit (Abbildung 10 und Tabelle 30).

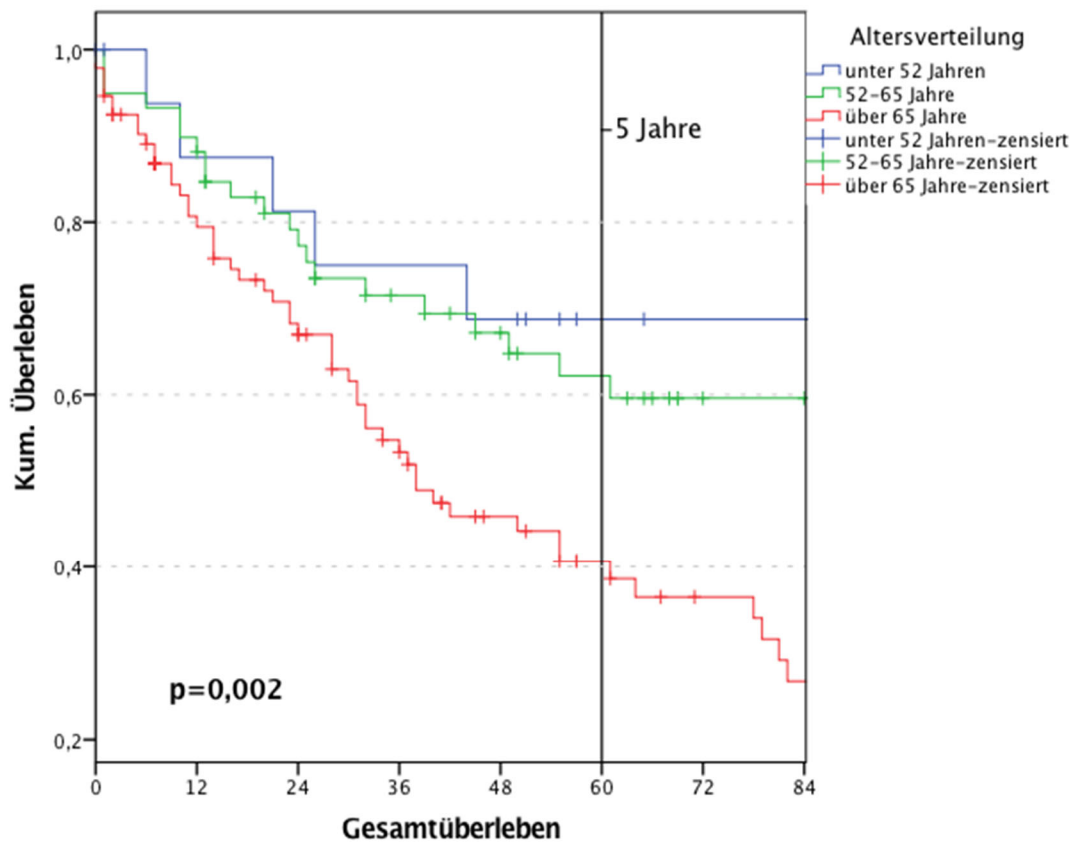


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Die 5-Jahres-Überlebensraten können der nachfolgenden Tabelle 30 entnommen werden:

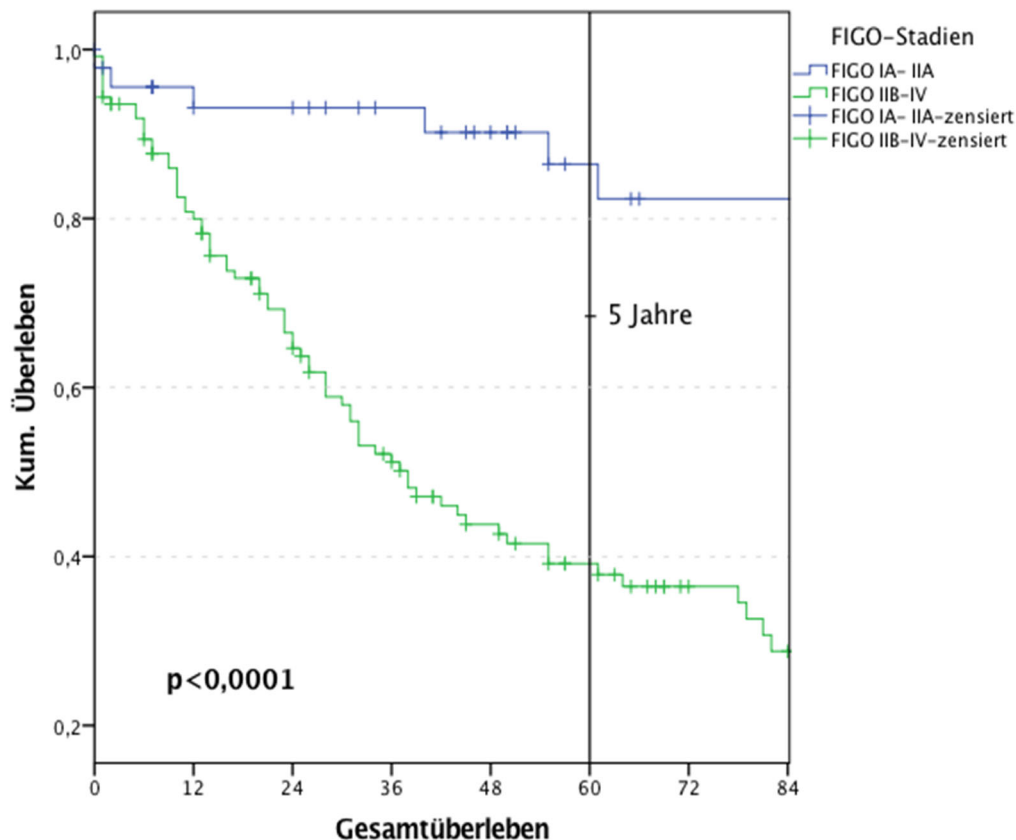
Tabelle 30: 5-Jahres Überlebensraten der unterschiedlichen Altersgruppen

Alter	5-Jahres-Überlebensrate
≤ 52 Jahre	68,8 %
52 - 65 Jahre	62,2 %
> 65 Jahre	40,6 %

### 5.2.2 FIGO-Stadium

Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom hatten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 136,5 Monaten (11 Jahre), Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium dagegen nur 63,9 Monate (5 Jahre). Das Ausbreitungsstadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hat sich als prognostisch signifikant erwiesen (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ).





**Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium**

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IA-IIA lag bei 86,4 % und im FIGO-Stadium IIB-IV bei 39,1 %. Der Median wurde bei Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom bei 60 Monaten nicht erreicht. Bei Frauen mit einem Karzinom FIGO IIB-IV lag das mediane Überleben bei 38 Monaten. Die maximale Überlebenszeit lag bei Patientinnen mit einer Erkrankung im Frühstadium bei 14 Jahren und bei Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium bei ebenfalls 14 Jahren. Aufgrund der sehr ungleichen Verteilung der Patientenzahlen auf die unterschiedlichen FIGO-Stadien und der damit verbundenen schlechten Vergleichbarkeit, hat sich eine Betrachtung der Überlebenszeiten der einzelnen FIGO-Stadien als nicht sinnvoll erwiesen (Abbildung 11).

### 5.2.3 Allgemeiner Gesundheitszustand

Es erfolgte die Untersuchung der Abhängigkeit der Überlebensrate vom allgemeinen Gesundheitszustand. Dabei wurden die 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen unterschiedlicher ASA-Klassen miteinander verglichen. In den ASA-Klassen 1 und 2 wurde der Median nach 84 Monaten Beobachtungszeit nicht erreicht. Bei Patientinnen, die nach der ASA Klassifikation als ASA 3 oder 4 eingestuft wurden, lag die mediane Überlebenszeit bei 32 Monaten.

Der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Begleitmorbidity haben somit eine wichtige prognostische Bedeutung und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben hat sich als signifikant erwiesen (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ).

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei „gesunden“ Patientinnen (ASA 1) bei 69,3 %, bei Patientinnen mit einer geringgradigen Gesundheitsstörung (ASA 2) bei 60,4 % und bei Patientinnen mit einer ernsten bis schweren Gesundheitsstörung (ASA 3 und ASA 4) bei 37,7 % (Abbildung 12).

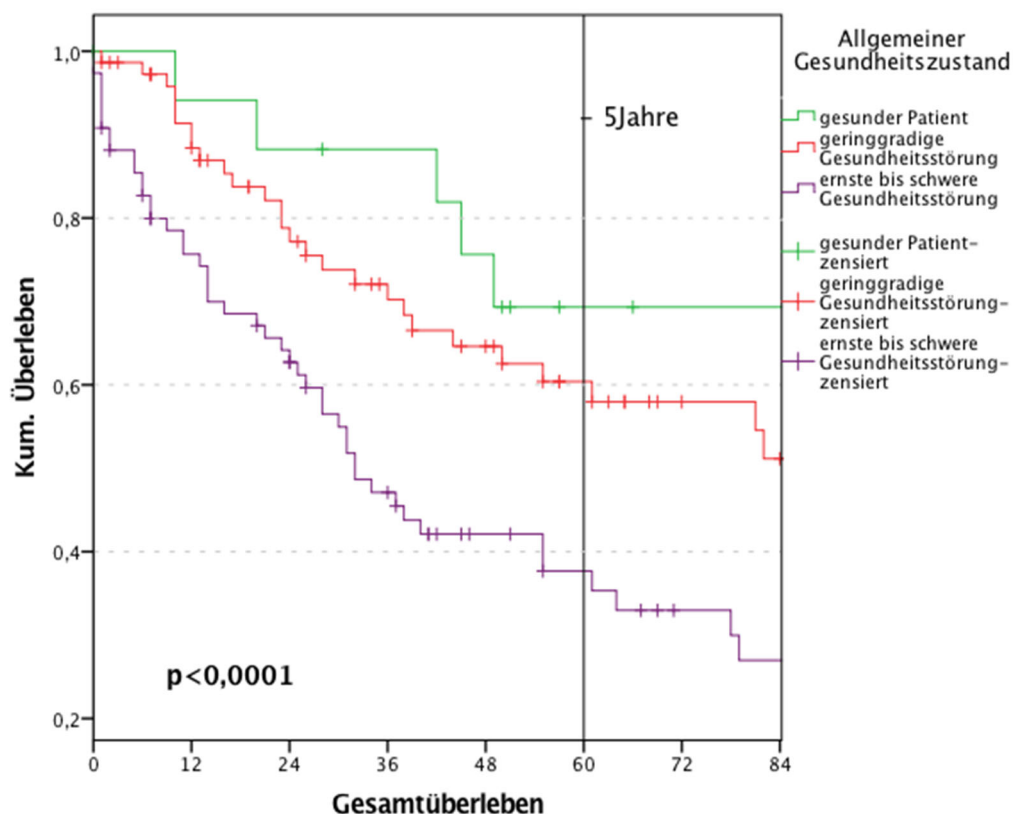


Abbildung 12 : Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand

#### 5.2.4 Tumortyp

Der Einfluss des Tumortyps auf die Gesamtüberlebenszeit erwies sich als signifikant (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,016$ ). Patientinnen mit einem serösen Tumor überlebten im Mittel 75 Monate. Im Vergleich dazu Patientinnen mit einem nicht-serösen Tumor 106 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigten deutliche Unterschiede. Sie lag bei Patientinnen mit einem serösen Tumor bei 44,3 % und mit einem non-serösen Tumor bei 67,6 % (Abbildung 13).

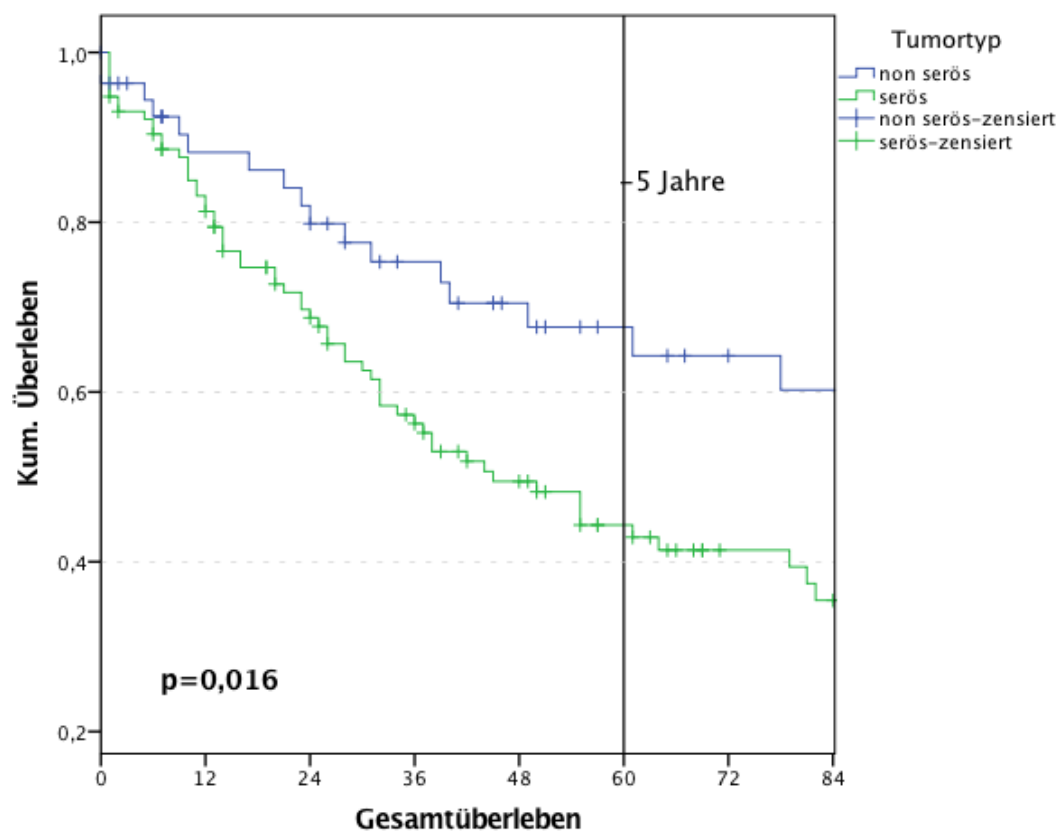


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumortyp

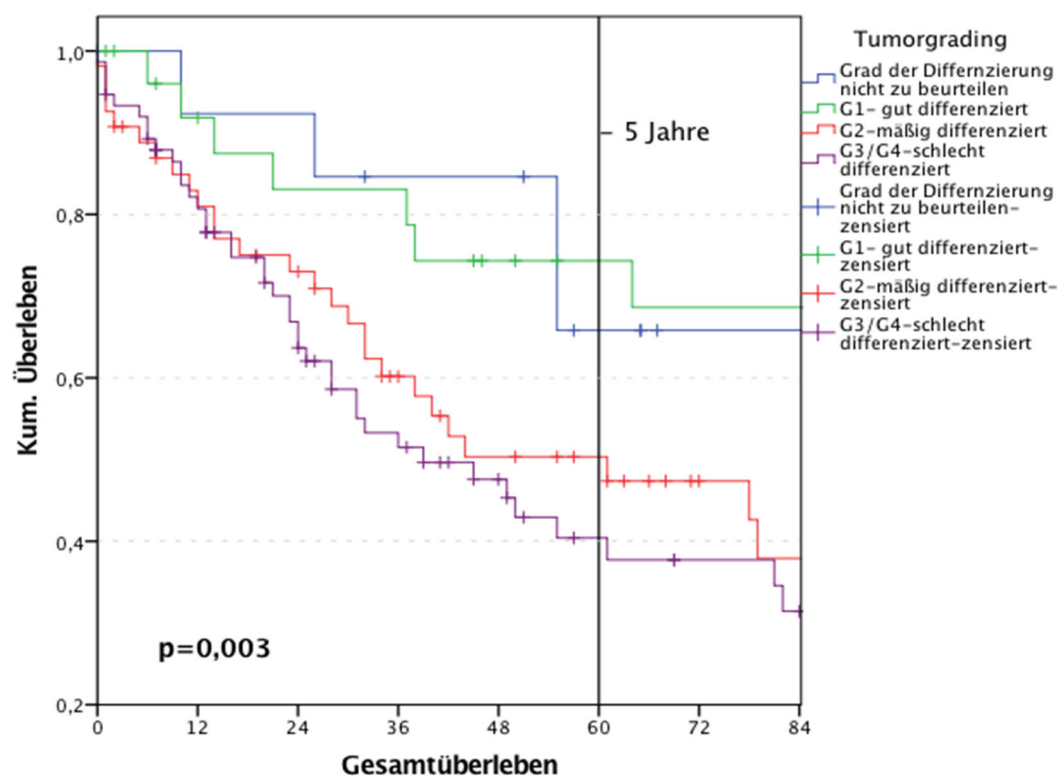
### 5.2.5 Tumorgrading

In Bezug auf das Tumorgrading wurden statistisch signifikante Überlebensunterschiede in Abhängigkeit einzelner Gradingstufen gefunden (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,003$ ). Mit der Entdifferenzierung der Tumore nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit ab, wie die nachfolgende Tabelle 31 zeigt.

**Tabelle 31: 5-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorgrading**

Differenzierungsgrad	5-Jahres-Überlebensrate in %
hochdifferenziert (G1)	74,3
mäßig differenziert (G2)	50,3
schlecht bis undifferenziert (G3-G4)	40,4

Die durchschnittliche Überlebenszeit lag für Frauen mit einem hochdifferenzierten Tumor (G1) bei 126,5 Monaten, bei Tumoren mit einem Grading 2 bei 78,7 Monaten und bei schlecht bis undifferenzierten Tumoren (G3/G4) bei 63,2 Monaten (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorgrading**

Es erfolgte eine getrennte Betrachtung der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad zum einen bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IA-IIA sowie bei Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium IIB-IV. Die nachfolgende Tabelle 32 fasst die Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit unterschiedlicher Differenzierungsgrade für die FIGO-Stadien IA-IIA und FIGO IIB-IV.**

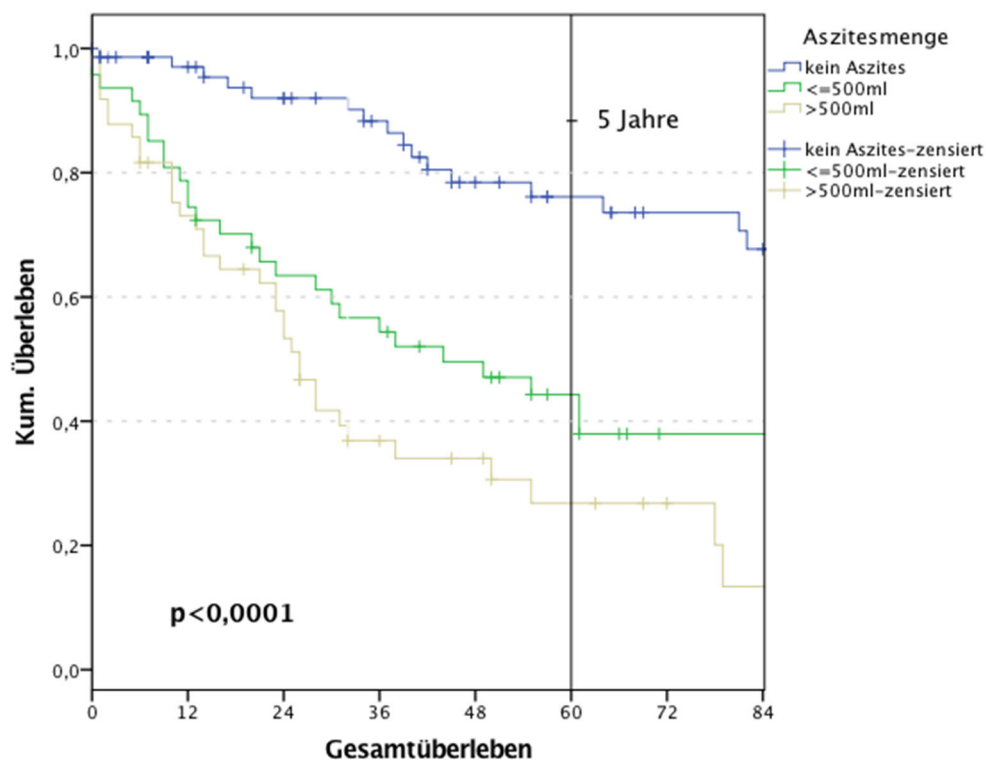
	FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
hochdifferenziert (G1)	100 %	45,6 %
mäßig differenziert (G2)	84 %	38,6 %
schlecht bis undifferenziert (G3-G4)	54 %	37,0 %

Mit abnehmender Differenzierung verkürzte sich die Überlebenszeit sowohl bei den Patientinnen im FIGO-Stadium IA-IIA als auch bei denen im FIGO-Stadium IIB-IV.

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich für die Tumoren mit FIGO-Stadien IA-IIA (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,006$ ). Bei Tumoren mit fortgeschrittenen Tumorstadien FIGO IIB-IV zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Tendenziell überlebten auch in dieser Gruppe die Patientinnen mit einem gut differenzierten Tumor länger.

#### 5.2.6 Aszites

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Aszitesmenge bei der Operation und der Überlebenszeit analysiert. Signifikant am längsten mit durchschnittlich 123 Monaten überlebten Patientinnen ohne Aszites. Der Median wurde in dieser Gruppe nach 84 Monaten nicht erreicht. Patientinnen mit einer Aszitesmenge von  $< 500$  ml hatten eine Mediane Überlebensdauer von 44 Monaten und Frauen mit über 500 ml Aszites von 26 Monaten (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Aszitesmenge**

Aus der Tabelle 33 sind die jeweiligen 5-Jahres-Überlebensraten ersichtlich.

**Tabelle 33: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Aszitesmenge**

Aszitesmenge	5-Jahres-Überlebensrate in %
kein Aszites	76,1
≤ 500 ml Aszites	44,3
> 500 ml Aszites	26,8

Die Analyse ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ) zwischen Aszitesmenge und Überlebensdauer. Je größer die Aszitesmenge desto geringer die Überlebenswahrscheinlichkeit. Patientinnen mit einer Aszitesmenge  $> 500$  ml haben die ungünstigste Prognose. Ferner wurden auch hier die Patientinnen mit den FIGO-Stadien IA-IIA sowie FIGO IIB-IV separat betrachtet. Die jeweiligen 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

**Tabelle 34: 5-Jahrs-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Aszitesmenge**

	FIGO IA-IIA	FIGO IIB-IV
kein Aszites	90,8 %	63,5 %
< 500 ml	75,0 %	37,5 %
>500 ml	80,0 %	21,8 %

Bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIB-IV zeigte sich mit zunehmender Aszitesmenge eine deutlich geringere 5 Jahres-Überlebensrate. Daher kann die Menge an Aszites in dieser Gruppe als prognostisch wichtiger Faktor für die Überlebenszeit angenommen werden. Die Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,001$ ). Es konnte kein signifikanter Einfluss der Aszitesmenge auf das Überleben bei Patientinnen mit einem Tumor im FIGO-Stadium IA-IIA festgestellt werden.

#### 5.2.7 Postoperativer Tumorrest

Es zeigte sich, dass Patientinnen, die tumorfrei operiert werden konnten, signifikant länger überlebten, als Patientinnen bei denen ein Tumorrest verblieb ( $p < 0,0001$ ). Auch bei der Größe der verbliebenen Tumormasse ergaben sich Unterschiede. Patientinnen mit postoperativer Tumorfreiheit überlebten im Durchschnitt 131 Monate. Nach 84 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei über 50 % und somit wurde der Median nicht erreicht. Patientinnen mit einem Tumorrest zwischen 0,1 und 1 cm hatten eine mediane Überlebens-dauer von 78 Monaten, bei Patientinnen mit einer Resttumormasse  $> 1$  cm lag diese mit 24 Monaten deutlich niedriger. Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigt Tabelle 35.

**Tabelle 35: 5-Jahres-Überlebensraten aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom bezogen auf den postoperativen Tumorrest**

postoperativer Tumorrest	5-Jahres-Überlebensrate in %
tumorfrei	77,7 %
Tumorrest 0,1-1cm	64,7 %
Tumorrest $> 1$ cm	24,6 %

#### *Postoperativer Tumorrest im Stadium IIB-IV*

Da der postoperative Tumorrest das Maß für die operative Radikalität beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV darstellt, erfolgte eine separate

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postoperativ verbliebener Resttumormasse und dem Gesamtüberleben bei Patientinnen mit einem Tumor im Stadium FIGO IIB-IV.

Dabei zeigte sich, dass Patientinnen die tumorfrei operiert werden konnten, signifikant länger überlebten, als Patientinnen bei denen ein Tumorrest verblieb (Abbildung 16) (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ).

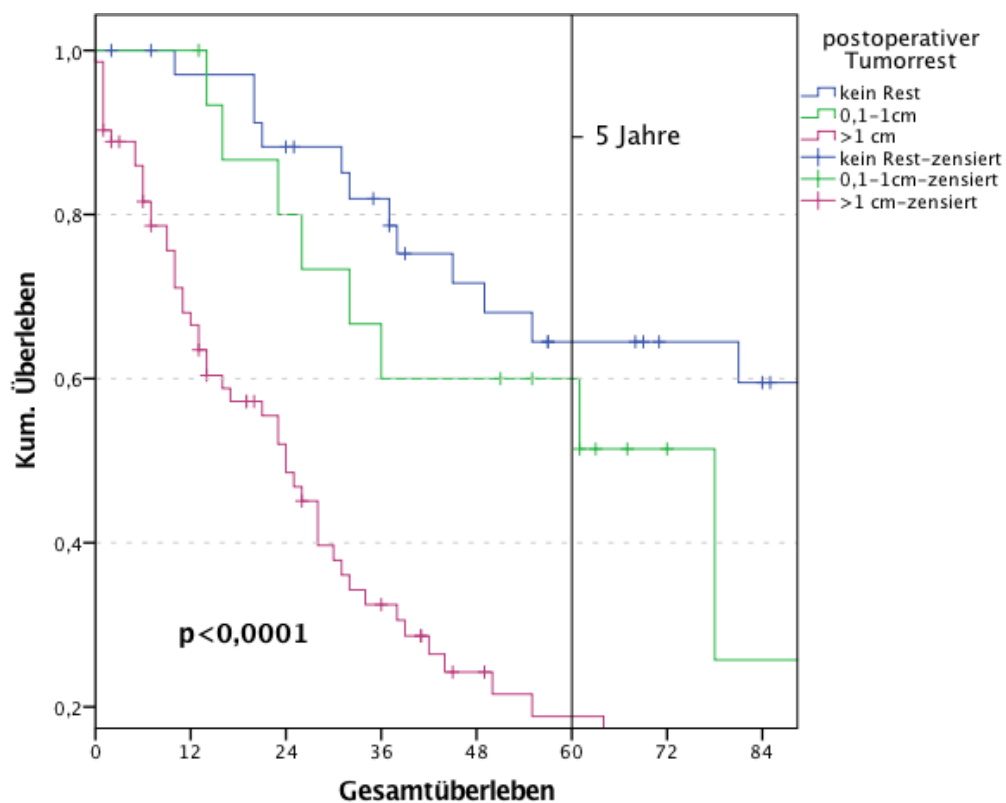


Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium IIB-IV in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest

Die untenstehende Tabelle 36 fasst die 5-Jahres-Überlebensraten zusammen.

Tabelle 36: 5-Jahres-Überlebensraten der Patientinnen im FIGO-Stadium IIB-IV mit Ovarialkarzinom bezogen auf den postoperativen Tumorrest

postoperativer Tumorrest	5-Jahres-Überlebensrate in %
tumorfrei	64,5
Tumorrest 0,1 – 1 cm	60
Tumorrest > 1 cm	18,8



### 5.2.8 Operatives Staging FIGO IA-IIA

Bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IA-IIA wurde der Zusammenhang zwischen der Qualität des operativen Stagings und dem Gesamtüberleben untersucht.

Wurde ein optimales operatives Staging durchgeführt (maximal ein fehlendes Item) lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 91,7 %. Dagegen überlebten bei nicht adäquatem Staging nur 84% der Patientinnen die ersten 5 Jahre (2 oder mehr Items fehlten).

Eine Bestimmung der Signifikanz konnte aufgrund der ungleichen Verteilung auf die beiden Gruppen nicht erfolgen. Es ist aber der Trend zu erkennen, dass ein optimales operatives Staging mit einem Überlebensvorteil einhergeht.

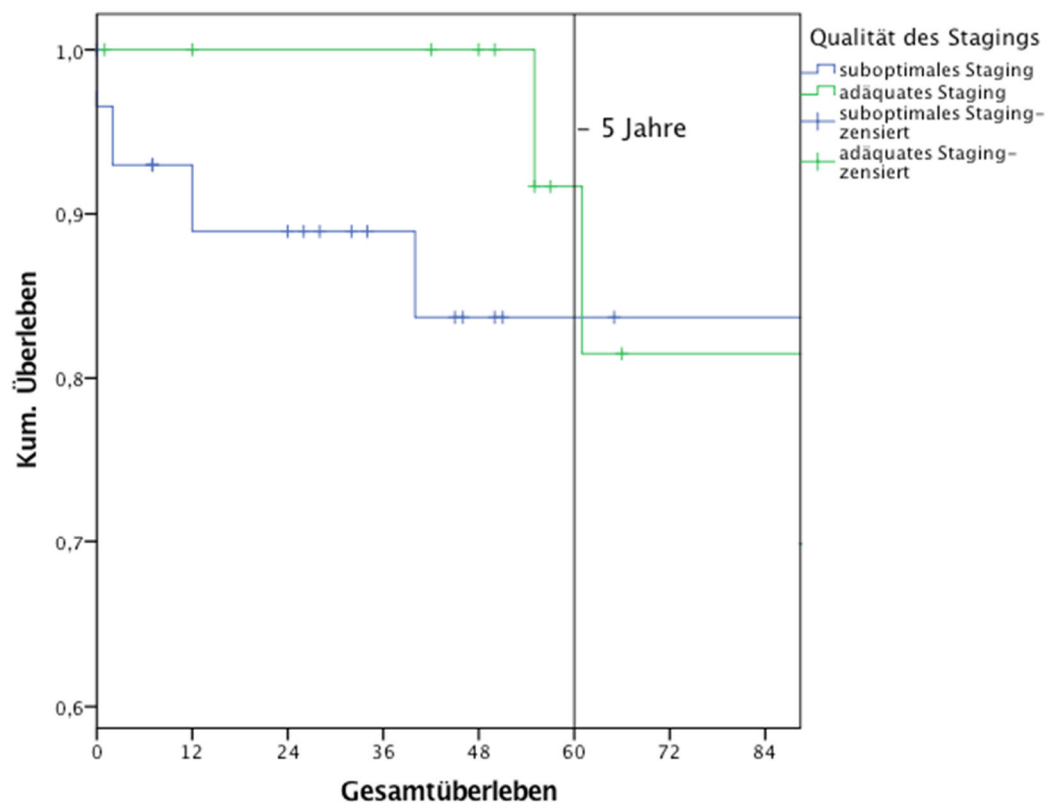


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom operativen Staging im FIGO Stadium IA-IIA

### 5.2.9 Systemische Therapie

Ferner wurde untersucht, inwieweit eine dem Standard entsprechende Chemotherapie das Gesamtüberleben beeinflusste. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,001$ ). Patientinnen, welche eine standardmäßige systemische Therapie erhielten, wiesen mit 79 Monaten ein um 48 Monate längeres Gesamtüberleben auf, als Patientinnen mit einer nicht standardmäßigen Therapie (medianes Überleben 31 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 37 zusammengefasst.

**Tabelle 37: 5-Jahres Überlebensrate in Abhängigkeit von der Qualität der systemischen Therapie**

Chemotherapie	5-Jahres-Überlebensrate in %
adäquate Chemotherapie	56,6
nicht standardmäßige Chemotherapie	33,5

### 5.2.10 Qualität der Therapie

Analog zum Qualitätssicherungsprogramm der AGO wurde die Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der Therapiequalität im Gesamtkollektiv untersucht. Um eine ausreichende Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die 3-Jahres-Überlebensraten ermittelt (Tabelle 38). Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit einer optimalen Therapie lag bei 86 %. Bei Patientinnen, die weder eine optimale systemische noch eine optimale operative Therapie erhielten, waren es 26,3 %.

Eine optimale Therapiequalität ging demzufolge mit einer höheren 3-Jahres-Überlebensrate einher.

**Tabelle 38: 3-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapiequalität im Gesamtkollektiv  
OP=operative Therapie; CT= systemische Therapie; (+) = optimale Therapie; (-) nicht optimale Therapie**

Therapie Qualität	Anzahl N	Häufigkeit %	3-Jahres-Überlebensrate %
OP+/ CT+	54	31,7	86,0%
OP+/CT- oder OP-/ CT+	90	53,0	57,4%
OP-/CT-	26	15,3	26,3%

### 5.2.11 Lymphonodektomie

Tendenziell überlebten Patientinnen, die eine Lymphonodektomie im Rahmen der Primäroperation erhielten, im Median 81 Monate und damit länger als Patientinnen ohne Lymphonodektomie (medianes Überleben 55 Monate). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,63$ ).

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patientinnen mit Lymphonodektomie bei 58,2 %, bei Patientinnen ohne Lymphonodektomie bei 47,7 % (Abbildung 18).

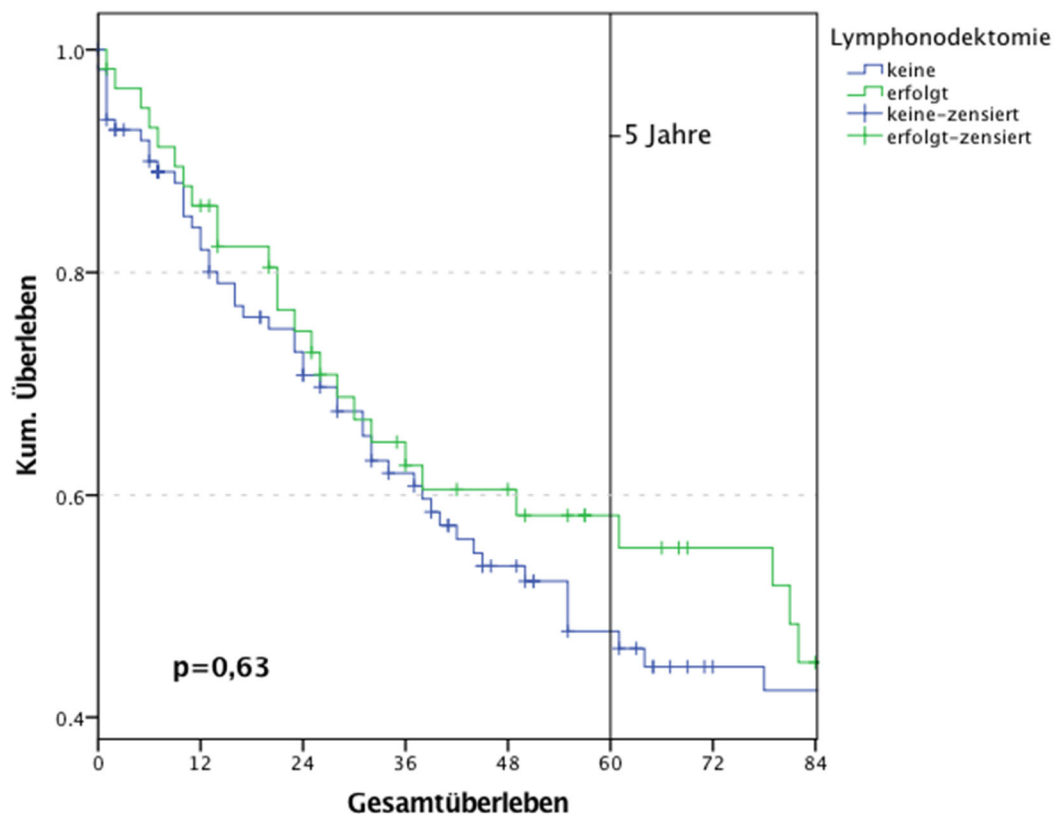


Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphonodektomie

### 5.2.12 Platinsensitivität/Rezidiv

Betrachtet wurden die Patientinnen ( $N = 81$ ), die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten und im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv erlitten.

Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv überlebten signifikant länger, als Patientinnen mit einem platinresistenten Rezidiv (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ). Das Gesamtüberleben betrug im Median bei Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv 55 Monate. Im Vergleich dazu waren es nur 13 Monate bei Patientinnen mit einem

platinresistenten Rezidiv. Das Gesamtüberleben aller Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie erhielten und ein Rezidiv erlitten, betrug im Median 34 Monate (Abbildung 19).

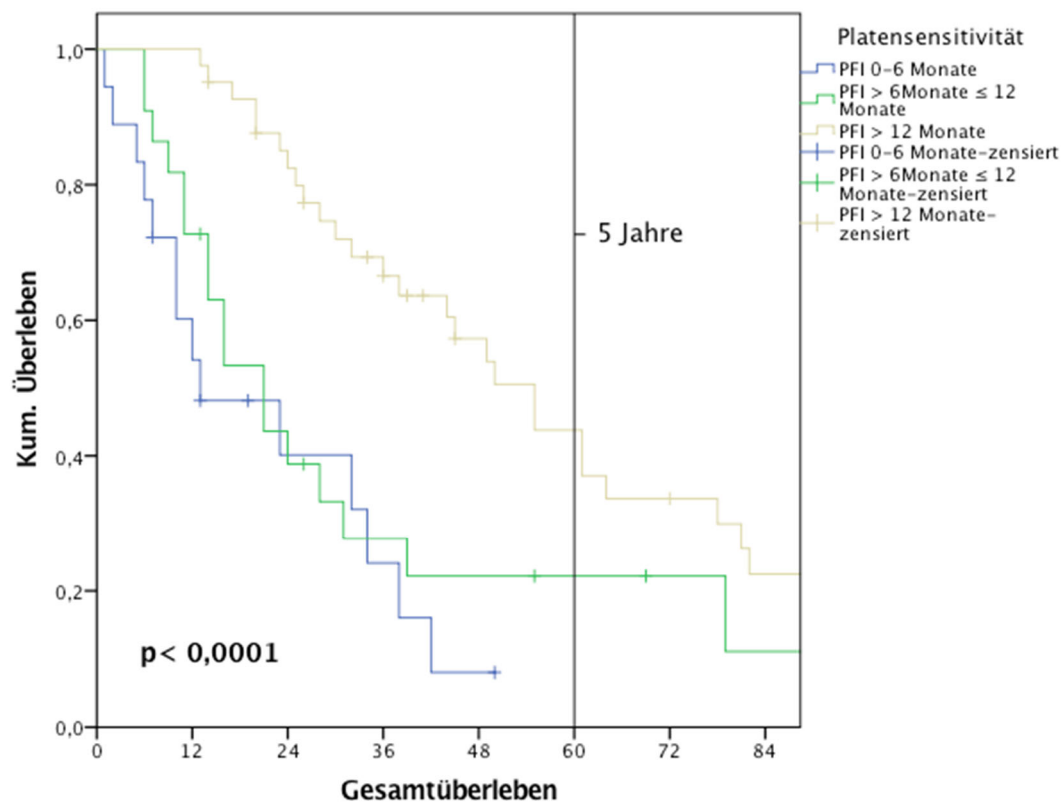


Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Platinsensitivität

Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten zeigt die Tabelle 39.

Tabelle 39: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Platinsensitivität

Rezidivtypen	5-Jahres-Überlebensrate in %
platinresistent	0,0
intermediär platinsensitiv	23,4
platinsensitiv	69,0

Keine Patientin mit einem platinresistenten Karzinom überlebte die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung, im Vergleich dazu 69 % der Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv.

### 5.3 Multivariate Analyse

Die univariaten Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten statistisch signifikante Zusammenhänge bei den folgenden sieben Variablen. Die einzelnen Kategorien wurden wie in den Klammern angegeben zusammengefasst.

- FIGO-Stadium (FIGO IA-IIA, FIGO IIB-IV)
- Postoperativer Tumorrest (Tumorrest bis 1 cm; Tumorrest > 1 cm)
- Alter bei Erstdiagnose (Alter bis 65 Jahre; Alter > 65 Jahre)
- Gesundheitszustand (ASA 1/2; ASA 3/ 4)
- Aszitesmenge (Aszites bis 500 ml, Aszites > 500ml)
- Tumorgrading (G1/G2; G3/G4)
- Tumorhistologie (serös/nicht-serös)

Analog zu anderen Regressionsverfahren wird das Cox-Model eingesetzt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll. Bei der Zielvariablen handelt es sich in diesem Fall um das Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom.

Die Cox-Regression ermöglicht aus einer Anzahl von unabhängigen Variablen, durch schrittweise Auswahl die wichtigsten Variablen zu finden. Es findet folglich eine Selektion aller Kovariaten mit einem hohen Einfluss auf das Gesamtüberleben statt. Dabei werden bei jedem Schritt alle noch nicht ausgewählten Kovariaten neu bewertet und diejenige, mit dem stärksten Zusammenhang mit der Zielvariablen (Gesamtüberleben) wird zum Modell hinzugefügt. Sobald die Bewertung der verbliebenen Kovariaten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mehr zeigt, endet die Auswahl. Das bedeutet, dass mit Hilfe der Cox-Regression nur diejenigen Variablen mit in das Modell aufgenommen werden, die einen signifikanten Erklärungsbeitrag für die Überlebenszeit liefern.

In der folgenden Untersuchung ergab die Cox-Regression einen signifikanten Zusammenhang für die drei Variablen: Postoperativer Tumorrest, Tumorgrading und allgemeiner Gesundheitszustand. Alle anderen in das Modell aufgenommenen Kovariaten zeigten keinen statistisch signifikanten Erklärungsbeitrag. Dieses Ergebnis lässt sich auch mit Korrelationen zwischen den einzelnen Kovariaten erklären (Tabelle 40).

**Tabelle 40: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse**

unabhängiger Prognosefaktor	Signifikanz	Beta-Koeffizient B	Relatives Risiko Exp (B)	95% Konfidenzintervall für relatives Risiko	
				Untere Grenze	Obere Grenze
postoperativer Tumorrest	$p < 0,001$	1,75	5,77	3,43	9,701
Gesundheitszustand (ASA)	$p < 0,01$	0,65	1,92	1,20	3,07
Tumorgrading	$p < 0,01$	0,51	1,660	1,04	2,64
FIGO-Stadium	Variablen ohne signifikanten Erklärungsbeitrag				
Tumorhistologie					
Aszitesmenge					
Alter bei ED					

Der Beta-Koeffizient gibt darüber Auskunft wie sich die logarithmierte Chance mit einer Veränderung der dazugehörigen Variablen, ändert. Die Interpretation ist schwierig. Durch Exponieren können darüber hinaus diese wenig informativen logarithmierten Chancen in Chancenverhältnisse (Odds-ratio) umgerechnet werden. Diese werden in der Tabelle 40 als relatives Risiko bezeichnet. Sie liefern die Grundlage für weitere Interpretationen in dieser Arbeit. So „verbessert“ sich das Wahrscheinlichkeitsverhältnis zwischen Überleben und Sterben um das 5,7 fache, wenn Patientinnen einen Tumorrest bis 1 cm aufweisen, im Vergleich zu denen mit einem Tumorrest  $> 1$  cm. Der postoperative Tumorrest hatte nach dieser Analyse den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ).

#### 5.4. Borderlinetumore

Die Tabelle 41 beinhaltet die klinischen und epidemiologischen Daten der Patientinnen mit Borderlinetumoren.

**Tabelle 41: Ergebnisse der Patientinnen mit Borderlinetumoren**

Parameter	Anzahl N (Häufigkeit %)
	58 (100)
Alter bei Erstdiagnose Median (Min. /Max.)	59,3 Jahre (18 J/ 85 J)
Altersgruppen	
• ≤ 52 Jahre	17 (29,3)
• > 52 Jahre - ≤ 65 Jahre	22 (37,9)
• > 65 Jahre	19 (32,8)
Menopausenstatus	
• prämenopausal	17 (29,3)
• postmenopausal	41 (70,7)
Histologie	
• serös	34 (58,6)
• muzinös	15 (25,9)
• endometrioid	1(1,7)
• keine Angaben	8 (13,8)
Tumorrest	
• kein Rest	58 (100)
• 0,1 - 1 cm	0
• >1	0
allgemeiner Gesundheitszustand	
• ASA 1	8 (13,8)
• ASA 2	36 (62,1)
• ASA 3	14 (24,1)
• ASA 4	0
Rezidiv	
• kein Rezidiv	58 (100)
• Rezidiv	0
Operative Therapie	
• leitliniengerecht	49 (84,5)
• nicht leitlinienegerecht	9 (15,5)

#### 5.4.1 Altersverteilung und Menopausenstatus

Es wurden alle Patientinnen betrachtet, die einen histologisch gesicherten Borderlinetumor aufwiesen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug bei Diagnosestellung 58,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 18, die älteste 85 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 59,3 Jahren. Insgesamt waren 74,1 % der Patientinnen älter als 50 Jahre. Der Erkrankungsgipfel liegt in der Altersgruppe 51 - 60 Jahre. Eine andere Altersverteilung richtet sich nach dem mittleren Alter des Auftretens der Menopause, welches mit 52 Jahren angenommen wird [143]. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der postmenopausalen Frauen in 2 Gruppen: bis 65 Jahre (frühe Menopause) und über 65 Jahren (späte Menopause/Senium). Auch hier zeigte sich, dass im Kollektiv der Patientinnen mit Borderlinetumoren die Altersgruppen ungleich verteilt sind. Der Erkrankungsgipfel liegt mit 37,9 % in der Altersgruppe 52 - 65 Jahre. 17 Patientinnen waren bei Diagnosestellung jünger als 52 Jahre und wurden bei dieser Einteilung als prämenopausal eingestuft (29,3 %). Die Zahl der postmenopausalen Frauen mit einem Borderlinetumor lag bei 70,7 % (N = 41).

**Tabelle 42 Die Verteilung der Patientinnen mit Borderlinetumoren nach Altersgruppen**

Altersgruppe	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
≤ 30	1	-
31 - 40	7	12,1
41 - 50	7	12,1
<b>51 - 60</b>	<b>19</b>	<b>32,7</b>
61 - 70	9	15,5
71 - 80	12	20,7
> 80	3	5,2
Gesamt	58	100

#### 5.4.2 Gesundheitszustand

Die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte präoperativ durch die Anästhesie unter Verwendung der ASA-Klassifikation.

Von 58 Patientinnen mit Borderlinetumoren wurden 75,9 % (N = 44) als gesund oder mit geringgradiger Gesundheitsstörung eingestuft. Die verbleibenden 24,1 % (N = 14) fielen in



die Kategorie ernste Gesundheitsstörung. Eine schwere Gesundheitsstörung lag bei keiner der Patientinnen vor (Tabelle 43).

**Tabelle 43 Darstellung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patientinnen mit Borderlinetumoren**

Allgemeiner Gesundheitszustand (ASA)	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
Gesunder Patient (ASA 1)	8	13,8
Geringgradige Gesundheitsstörung (ASA 2)	36	62,1
Ernste Gesundheitsstörung (ASA 3)	14	24,1
Gesamt	58	100

#### 5.4.3 Histologischer Befund

Bei 50 von 58 Patientinnen wurde ein detaillierter histologischer Befund bei der Datenaufnahme registriert. Davon wiesen 68 % einen serösen, 30 % ein muzinösen und 2 % einen endometrioiden Tumor auf.

Bei 8 Patientinnen wurde als histologischer Befund „Borderlinetumor“ registriert (Tabelle 44).

**Tabelle 44: Histologischer Befund bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor**

Histologischer Befund	Anzahl (N)	Häufigkeit (%)
serös	34	59
muzinös	15	26
endometrioid	1	-
„Borderlinetumor“	8	14

#### 5.4.4 Operative Therapie, Rezidiv, Chemotherapie

47 von 58 Patientinnen erhielten mindestens eine Längsschnittlaparotomie, bilaterale Adnexexstirpation und Hysterektomie. Weitere 33 Patientinnen erhielten außerdem eine Netzresektion und bei neun Patientinnen wurden peritoneale Biopsien entnommen. Bei sechs Patientinnen wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Elf Patientinnen erhielten eine nicht dem Standard entsprechende Therapie. Bei fünf von diesen zehn Patientinnen erfolgte eine fertilitätserhaltende Operation bei noch bestehendem Kinderwunsch. Hier

erfolgten Biopsien des jeweils nicht betroffenen Ovars. Vier Patientinnen wünschten auch nach intensiver Aufklärung den Erhalt der Gebärmutter und des nicht betroffenen Ovars. Auch hier wurde das kontralaterale Ovar biopsiert. Eine Komplettierungsoperation nach abgeschlossener Familienplanung wurde empfohlen.

Bei allen 58 Patientinnen konnte Tumorfreiheit erreicht werden. Keine Patientin erlitt ein Rezidiv. Die Tabelle 45 zeigt die Auflistung der durchgeführten OP-Schritte sowie die dazugehörigen Häufigkeiten.

**Tabelle 45: Durchführung der jeweiligen OP-Schritte bei Patientinnen mit Borderlinetumoren**

OP-Schritte	Anzahl N	Häufigkeit (%)
Laparoskopie	4	6,9
Längsschnittlaparotomie	54	93,1
Hysterektomie Z.n. Hysterektomie	48	82,3
Adnexexstirpation bilateral	47	81
Adnexexstirpation unilateral	8	13,8
Ovarialzystenentfernung	3	5,2
Netzresektion	33	57
Zytologie/ Lavage	45	77,6
peritoneale Biopsien	9	15,5
Lymphonodektomie	6	10,3
postoperativ Tumorfreiheit	58	100

Ferner erhielt keine Patientin eine systemische Therapie vor oder nach der Primäroperation.

#### 5.4.5 Gesamtüberleben

Von den 58 Patientinnen mit einem Borderlinetumor verstarben 4 Patientinnen im Beobachtungszeitraum. Die Todesursache konnte bei keiner der 4 Patientinnen retrospektiv ermittelt werden. Das mittlere Überleben aller Patientinnen lag bei 176,6 Monaten. Der Median wurde innerhalb von 60 Monaten nicht erreicht. Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 95 % (Abbildung 20).

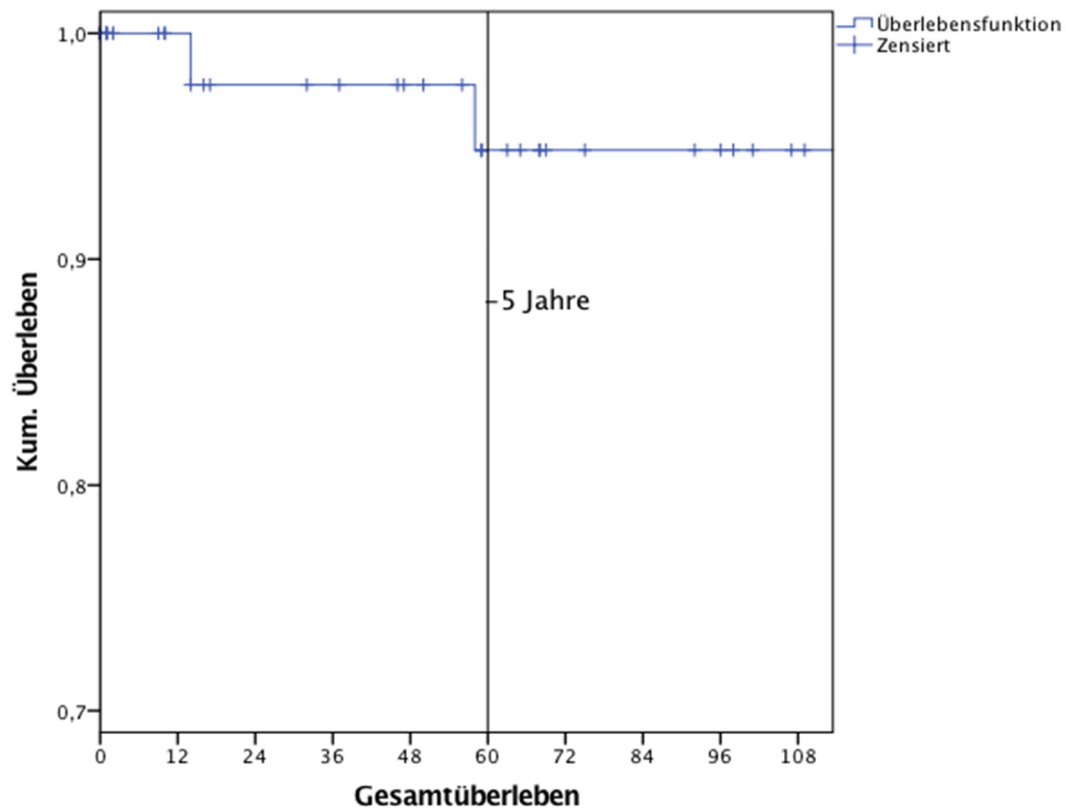


Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Borderlinetumor

## 6. Diskussion

Entscheidend für die Prognose beim Ovarialkarzinom, neben dem Alter und der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung, ist die Qualität der Therapie [31].

Im Jahre 1999 startete die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Organkommission „OVAR“ ein Aktionsprogramm mit dem Ziel, die Versorgung beim Ovarialkarzinom zu verbessern. Durch bundesweite Untersuchungen zur Versorgungsqualität und -struktur soll dieses Programm helfen, Bereiche zu identifizieren in denen eine Verbesserung der Therapie möglich und nötig ist [91]. Die vorliegende Dissertation orientierte sich bei der Analyse der Qualität der Therapie an der Vorgehensweise des Qualitätssicherungsprogramms der AGO. Ziel ist es, eigene Stärken und Schwächen vor allem im Bereich der operativen Therapie zu analysieren um das therapeutische Handeln zu verbessern. In den USA konnte beobachtet werden, dass nach der Veröffentlichung von Studien bezüglich der Qualität der Therapie, sich in den darauffolgenden Jahren die Zahl der nach den gültigen Leitlinien behandelten Patientinnen deutlich erhöhte. Eine adäquate adjuvante Therapie erhielten in den USA beispielsweise 1991 36 % und 1996 72 % [23,31,88].

Da die Qualität der Therapie einen beeinflussbaren Faktor darstellt, werden in diesem Kapitel die Ergebnisse, des hier vorliegenden Patientinnenkollektivs, hinsichtlich der Qualität der Therapie analysiert. Ferner werden die Ergebnisse mit Hilfe von nationalen und internationalen Studien eingeordnet und daraus Schlüsse für die klinische Praxis gezogen. Ferner wurde der Einfluss der verschiedenen Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben untersucht und die Ergebnisse ebenfalls mit nationalen und internationalen Studien verglichen.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Patientinnen mit einem Borderlinetumor diskutiert.

## 6.1 Ovarialkarzinom

### 6.1.1 Einfluss bekannter Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben

#### *Alter bei Erstdiagnose*

Deutschlandweit liegt das mediane Erkrankungsalter nach Daten des Robert Koch Instituts bei 69 Jahren [101]. Das mediane Erkrankungsalter in diesem Kollektiv liegt bei 66 Jahren und damit um drei Jahre niedriger.

Bei jüngeren Patientinnen lag bei Diagnosestellung häufiger ein niedrigeres Tumorstadium vor. Insgesamt befanden sich 32 % der unter 65 Jährigen in einem FIGO-Stadium IA-IIA und im Vergleich dazu nur 22,6 % der über 65 Jährigen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Tumorstadium zeigte sich nicht (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,28$ ). Allerdings zeigte sich das Alter als prognostisch signifikanter Faktor in Hinblick auf das Gesamtüberleben (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,002$ ). So lebten bei Patientinnen der Altersgruppe unter 52 Jahren nach 5-Jahren noch 68,8 %, bei Patientinnen der Altersgruppe zwischen 52 und 65 Jahren noch 62,2 % und der Altersgruppe älter 65 Jahre noch 40,6 %.

Die Ergebnisse nationaler und internationaler Studien sind vergleichbar. Als Ergebnis der Eurocare-5 Studie wiesen im europäischen Durchschnitt Frauen zwischen 45 und 54 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55,3 %, zwischen 55 und 64 Jahren von 43,1 %, in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahren von 31,3 % und in der Altersgruppe ab 75 Jahren von 14,5 % auf [105]. Es finden sich in der Literatur bei unterschiedlichen Autoren verschiedene Einteilungen der Altersgruppen mit dem wiederkehrenden Ergebnis, dass ein jüngeres Erkrankungsalter mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit korreliert [18,123]. Der Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, dass ältere Patientinnen häufiger Komorbiditäten aufweisen, sich in schlechterem Allgemeinzustand befinden und bei Erstdiagnose häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweisen. Radikale Eingriffe können bei diesen Patientinnen seltener durchgeführt werden, weshalb häufiger ein postoperativer Tumorrest verbleibt. Dieser wiederum ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.

#### *Tumorausbreitung*

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist das Ausmaß der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung. 70 – 75 % der Tumore werden aufgrund fehlender Frühsymptome in

einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium IIB-IV diagnostiziert. Die damit verbundene schlechtere Prognose spiegelt sich in der niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von unter 40 % wieder. Patientinnen mit einem Tumorstadium FIGO IA-IIA weisen eine höhere 5-Jahresüberlebensrate von über 80 % auf [31,52].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im vorliegenden Patientinnenkollektiv. So lag bei Diagnosestellung bei 72,9 % der Patientinnen ein FIGO Stadium IIB-IV vor. 27,1 % der Patientinnen wiesen ein Karzinom im Frühstadium FIGO IA-IIA auf.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und dem Gesamtüberleben konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden [32,52] und bestätigte sich ebenfalls im hier vorliegenden Kollektiv (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ).

### *Histopathologisches Grading*

Die prognostische Relevanz des histopathologischen Tumorgradings für das Gesamtüberleben ist bereits bekannt [31]. Im untersuchten Kollektiv konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Differenzierung und der Überlebensdauer festgestellt und die prognostische Relevanz bestätigt werden (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,003$ ).

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit einem hochdifferenzierten Tumor G1 lag mit 74,3 % höher als bei Patientinnen mit einem mäßig differenzierten G2 Tumor (50,3 %). Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate fand sich mit 40,4 % bei schlecht bis undifferenzierten G3/G4 Tumoren. Die prognostische Bedeutung des histopathologischen Gradings ist für den klinischen Alltag bei Patientinnen mit einem frühen Tumorstadium FIGO IA Grading 1 relevant. Bei diesen Patientinnen kann auf eine Chemotherapie verzichtet werden [127,70].

Bei den serösen Tumoren unterscheidet man aufgrund ihrer molekularen und morphologischen Eigenschaften High-grade und Low-grade seröse Karzinome. Diese Subklassifikation spielt eine große Rolle in Hinblick auf die Prognose, da Low-grade Karzinome ein deutlich weniger aggressives Wachstum aufweisen. Der Verlauf ist häufig wesentlich besser und die Prognose günstiger als bei High-grade Karzinomen [24,47,62,77]. Eine Reklassifizierung der serösen Karzinome im vorliegenden Kollektiv in High-grade und Low-grade seröse Malignome war nicht möglich.

### *Postoperativer Tumorrest*

Der postoperative Tumorrest stellt den stärksten unabhängigen prognostischen Faktor bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom dar. Dieser Zusammenhang wurde in mehreren nationalen und internationalen Studien bestätigt [17,32,36]. Die operative Radikalität mit möglichst kompletter Tumorentfernung ist die Voraussetzung für ein längeres Gesamtüberleben und eine bestmögliche Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie.

Insgesamt wurde bei 92 Patientinnen (54,1 %) eine Tumorrestmasse < 1 cm erreicht.

Es zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$ ). Patientinnen, die tumorfrei operiert werden konnten, wiesen eine 5-Jahres-Überlebensraten von 77,7 % auf, bei einem Tumorrest < 1 cm lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 64,7 % und bei Patientinnen mit einem Tumorrest > 1cm bei 24,6 %. Damit bestätigt unsere Studie die prognostische Bedeutung der maximalen intraoperativen Tumorreduktion.

Außerdem erfolgte eine separate Auswertung der Daten für Patientinnen im FIGO-Stadium IIB-IV. Hier dient der postoperative Tumorrest als Indikator für die Radikalität und damit Qualität der operativen Therapie. Patientinnen mit einem Tumorrest bis 1 cm wiesen einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit einem Tumorrest > 1cm auf. Tumorfrei operierte Patientinnen hatten ein medianes Überleben von 136 Monaten und überlebten damit 58 Monate länger als Patientinnen mit einem Tumorrest zwischen 0,1 und 1 cm. Der Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit einem Tumorrest > 1cm lag bei 112 Monaten. Somit sollte das Ziel der operativen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein möglichst radikales operatives Vorgehen mit maximaler Tumorreduktion auf < 1 cm sein.

### *Aszitesmenge*

Die intraoperative Menge an Aszites hatte in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Patientinnen ohne Aszites hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 76,1 %, < 500ml von 44,3 % und Patientinnen mit > 500 ml von 26,8 %.

Große Mengen an Aszites limitieren den Erfolg einer kompletten Tumorreduktion [36]. Außerdem bedeutet der Nachweis von Aszites in der Regel eine Verschlechterung der Prognose. Dieses Ergebnis konnte durch die vorliegende Studie bestätigt werden. Bei Patientinnen mit einer Aszitesmenge > 500 ml verblieb zu 81,6 % ein Tumorrest von > 1cm.

Nur eine dieser Patientinnen konnte tumorfrei operiert werden. Im Vergleich dazu konnte bei 73,6 % der Patientinnen ohne Aszites Tumorfreiheit erreicht werden.

In mehreren nationalen und internationalen Studien wurde die prognostische Bedeutung der Aszitesmenge sowie deren Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen [18,31,51].

### *Histologischer Tumortyp*

Die relative Verteilung des histologischen Subtyps im hier vorliegenden Kollektiv ist vergleichbar mit den Angaben in der Literatur [95]. Am häufigsten fanden sich mit 68 % die serösen Karzinome gefolgt von 12,4 % muzinösen Tumoren, 11 % endometrioiden Tumoren sowie 5 % klarzelligen und andere Tumoren. Beim Vergleich des histologischen Subtyps differenziert nach FIGO-Stadium IA-IIA versus FIGO-Stadium IIB-IV, befanden sich mit 53 % deutlich mehr Patientinnen mit einem serösen Tumor in einem fortgeschrittenen Stadium als non-seröse (30 %). Eine ähnliche Verteilung wurde in der Literatur beschrieben [65].

Es konnte außerdem mit 60 % versus 39 % bei nicht-serösen Tumoren häufiger Tumorfreiheit im Rahmen der Primäroperation erreicht werden.

Ebenfalls zeigte sich im untersuchten Patientinnenkollektiv ein signifikant längeres Gesamtüberleben (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,016$ ) von 106 versus 75 Monaten für Patientinnen mit einem nicht-serösen Tumor. Der Einfluss der einzelnen Subtypen lässt sich aufgrund der Größe des Kollektivs nicht eindeutig belegen. Patientinnen mit einem serösen Tumor scheinen allerdings eine schlechtere Prognose aufzuweisen, als Patientinnen anderer Subtypen. Baltzer und Delbrück kamen 2000 zu einem ähnlichen Ergebnis [4]. Kontrovers dazu zeigten andere Studien eine deutlich schlechtere Prognose vor allem klarzelliger und muzinöser Tumore [47,113]. Im betrachteten Kollektiv wiesen Patientinnen mit einem serösen Karzinom häufiger ein höheres Tumorstadium, einen niedrigeren Differenzierungsgrad sowie einen größeren postoperativen Tumorrest auf als Patientinnen mit einem nicht-serösen Tumor. Vermutlich handelte es sich bei den meisten serösen Tumoren um die sogenannten high-grade serösen Karzinome, die eine schlechte Prognose aufweisen [62].

Anhand einer multivariaten Cox-Regression wurden die verschiedenen klinisch-prognostischen Faktoren bewertet, die sich im untersuchten Kollektiv als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben gezeigt hatten.



Es wurden das Alter bei Erstdiagnose, das Tumorrgrading und der postoperative Tumorrest als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert. Der postoperative Tumorrest zeigte den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Damit konnte erneut gezeigt werden, dass die maximale Tumorentfernung einen Therapieschwerpunkt bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms darstellt.

Ebenfalls hatten das Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose sowie das Tumorrgrading einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

#### 6.1.2 Qualität der Therapie

In den letzten Jahren gab es sowohl in den USA als auch in Europa Diskussionen darüber, wie die Prognose von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom verbessert werden könnte [22,124,135]. Für regelmäßiges Screening, durch eine Kombination von Tumormarkerbestimmungen (CA 12-5), Anamnese und transvaginalem Ultraschall zur Früherkennung der Erkrankung hat sich in mehreren Studien kein Vorteil nachweisen lassen. Gegenwärtig wird daher ein Screening nicht empfohlen.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Prognose wird in der Optimierung der Qualität der Therapie gesehen. Länder wie beispielsweise die USA, Frankreich, Dänemark, Deutschland und Schottland veröffentlichten Leitlinien zur Therapie des Ovarialkarzinoms. Außerdem wurde eine Zentralisierung in gynäkologisch-onkologischen Abteilungen angestrebt [31,60,79,86,135,136]. Die Qualität der Therapie hat sich dabei als prognostisch äußerst relevant in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patientinnen erwiesen.

Auf Grundlage dessen erfolgte im Rahmen dieser Studie die Analyse der Qualität der Therapie bei Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom FIGO IA-IIA sowie eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV.

Dabei wurden die Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs, die Art der Therapie und das Gesamtüberleben der Patientinnen mit den Ergebnissen des Qualitätssicherungsprogrammes der AGO 2001 und 2004 verglichen (QS AGO). Es erfolgte ebenfalls eine Einordnung der Ergebnisse anhand internationaler und nationaler Studien.

In der nachfolgenden Tabelle 46 sind die Zusammensetzungen des Patientinnenkollektivs der hier vorliegenden Studie und der des Qualitätssicherungsprogrammes der AGO, Organkommission OVAR (Studie AGO) gegenübergestellt [31,105]. Vergleicht man das

Kollektiv St. Georg 1997-2010 (QS St. Georg) mit dem des Qualitätssicherungsprogramms der AGO 2001-2004 (QS AGO) zeigen sich folgende Unterschiede:

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Kollektiv QS St. Georg mit 66 Jahren um 3 Jahre höher als im Vergleichskollektiv QS AGO (mittleres Erkrankungsalter 63 Jahre). In den Kategorien Tumorstadium und Tumorgrading zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Allerdings kamen im Kollektiv des Klinikums St. Georg häufiger muzinöse Tumoren vor (12,4 % vs. 8 %) und es konnte seltener Aszites bei der Primäroperation festgestellt werden (28,8 % vs. 40 %) (Tabelle 46). Insgesamt sind die Unterschiede als gering einzustufen, so dass ein Vergleich beider Kollektive möglich ist.

**Tabelle 46 Zusammensetzung der Patientinnenkollektive AGO Studie 2001 - 2004 und Klinikum St. Georg**

	<b>QS AGO</b> N = 476	<b>QS St. Georg</b> N = 170
Mittleres Alter	63 Jahre	66 Jahre
Tumorstadien		
• FIGO IA-IIA	26,0 %	27,1 %
• FIGO IIB-IV	74,0 %	72,9 %
Tumorgrading		
• G1	13 %	15,9%
• G2	35 %	31,8%
• G3/4	45 %	44,1 %
Histo		
• <b>Serös</b>	<b>69</b>	<b>% 67,9</b>
• Endometrioid	11 %	10,6 %
• Muzinös	8 %	12,4 %
• Andere	12 %	9,4 %
	<b>nicht serös</b>	<b>31% nicht serös</b>
		<b>32,1 % nicht serös</b>
Aszites		
• > 500ml	40 %	28,8 %

### *Primär operative Therapie FIGO IA-IIA*

Bei 39 % (N = 19) der Patientinnen erfolgte ein optimales chirurgisches Staging. Damit lag die Rate der Patientinnen, die eine optimale chirurgische Therapie erhielten ca. 5 % niedriger als im Kollektiv QS AGO (42,7 %). Gemessen an den heutigen Standards zeigte diese retrospektive Analyse, dass das operative Vorgehen in den Jahren 1997 - 2010 in 37 % der Fälle den aktuellen Leitlinien entspricht. Die Studie der AGO kam zu dem Ergebnis, dass 42,7 % eine dem Standard entsprechende Therapie erhalten hatten.

Über 95 % der Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom erhielten am Klinikum St. Georg mindestens eine Hysterektomie mit beiden Adnexen, Längsschnittlaparotomie sowie eine Lavage. Im Kollektiv QS AGO wurden bei 85 % der Patientinnen diese Teile des Stagings erfüllt. Bessere Ergebnisse wurden im Kollektiv QS AGO hingegen bei der Durchführung peritoneale Biopsien und der belassenen Tumorrestmasse erreicht. Im Kollektiv QS St. Georg waren die am häufigsten fehlenden OP-Schritte die Entnahme von peritonealen Biopsien sowie eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie. Im untersuchten Kollektiv wurde bei 87 % eine maximale Tumorreduktion unter 1 cm erreicht und im Vergleich dazu bei 93,5 % der Patientinnen im Kollektiv QS AGO. Insgesamt wurde am Klinikum St. Georg etwas seltener ein optimales Staging durchgeführt. Ursächlich hierfür könnte das höhere Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose sein. Im Kollektiv QS AGO waren die Patientinnen im Mittel 3 Jahre jünger als am Klinikum St. Georg. Es zeigte sich in der Subgruppenanalyse der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom FIGO IA-IIA im Kollektiv QS St. Georg ein signifikanter Unterschied im Bereich der Therapiequalität zwischen den Altersgruppen. In der Altersgruppe bis 65 Jahre erhielten 88,8 % ein optimales operatives Staging. Im Vergleich dazu waren es nur 35,5 % der über 65-jährigen. Gründe hierfür könnten ein schlechterer Allgemeinzustand bzw. eine erhöhte Komorbidität und eine damit eingeschränkte Operabilität sein. Dies könnte einen Erklärungsansatz für den geringeren Prozentsatz eines optimalen Stagings bei älteren Patientinnen darstellen. 77,8 % der Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom, die ein optimales Staging erhielten, wurden in die Kategorien ASA 1 oder 2 eingestuft. Im Vergleich dazu nur 53,6 % der Patientinnen ohne optimales Staging. Patientinnen mit einem suboptimalen Staging waren älter und in schlechterem Allgemeinzustand. In diesen Fällen strebt man eine kurze OP-Dauer an und verzichtet unter Umständen z.B. auf die

Durchführung einer systematischen Lymphonodektomie, welche mit einer höheren OP-Dauer sowie einem höherem Blutverlust einhergeht [93].

Bei Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom ist ein adäquates Lymphknotenassessment für die Festlegung des Tumorstadiums und des weiteren therapeutischen Vorgehens von ausschlaggebender Bedeutung [15,75,85,109,120]. Patientinnen mit einem Tumor im FIGO-Stadium IA Grading I und muzinöser Tumorhistologie weisen seltener einen Lymphknotenbefall auf. Hier kann gegebenenfalls auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden. Bei Tumoren im FIGO-Stadium IA-IIA zeigt sich bei

10 - 24 % der Stadium I Tumore und 40 - 50 % der Stadium II Tumore ein Lymphknotenbefall. Für eine exakte Bestimmung des Tumorstadiums sollte ein komplettes Staging angestrebt und erreicht werden.

Die nachfolgende Tabelle 47 zeigt die jeweils fehlenden Items der operativen Therapie.

**Tabelle 47: Qualität des operativen Stagings FIGO-Stadium IA-IIA im Studienkollektiv der AGO, Organkommission OVAR und des Klinikums St. Georg**

	<b>QS AGO</b> N= 124	<b>QS St. Georg</b> N= 46
komplettes Staging	12,1 %	6,5 %
0-1 Item fehlend	<b>42,7 %</b>	<b>39,1 %</b>
suboptimales operatives Staging	57,3 %	60,9 %
<b>fehlende Items</b>		
Peritoneale Biopsien	68,9 %	82,6 %
Lavage/Spülzytologie	46,8 %	4,3 %
Lymphonodektomie	35,5 %	63,0 %
Netzresektion	26,6 %	26,1 %
Längsschnitt	17,7 %	0 %
Hysterektomie	12,1 %	4,3 %
Adnexexstirpation	8,1 %	4,3 %
Tumorest < 1cm	6,5 %	13 %

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Patientinnen mit einem optimalen chirurgischen Staging. Aufgrund der ungleichen Verteilung auf die zwei Gruppen optimales vs. suboptimales Staging kann keine Aussage in Bezug auf die Signifikanz getroffen werden. Mit 91 % vs. 84 % zeigte sich jedoch ein Überlebensvorteil für Patientinnen mit einem optimalen Staging.

### *Primär operative Therapie FIGO IIB-IV*

Der operative Standard beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom umfasst die Längsschnitlaparotomie, Hysterektomie, beidseitige Adnexektomie sowie Omentektomie. Dieser Standard wurde bei > 75 % der Patientinnen erfüllt. Ein ähnliches Ergebnis zeigen die Daten des Kollektivs QS AGO (> 73 %). Durch ein radikales operatives Vorgehen wurde am Klinikum St. Georg das Ziel der maximalen Tumorreduktion verfolgt. Dies spiegelt sich in der vergleichsweise hohen Rate an Darmeingriffen (32,3 % vs. 22,2 %) sowie Milz- und Lebereingriffe (6,5 % vs. 3,1 %) wieder (Tabelle 48). Seltener erfolgten hingegen die Lymphonodektomie (33,1 % vs. 37,8 %) sowie peritoneale Biopsien (58,9 % vs. 65,1 %). Eine maximale Tumorreduktion wurde bei 29,0 % im Kollektiv QS St. Georg erreicht und im Vergleich dazu bei 33,2 % im Kollektiv QS AGO.

Aufgrund der prognostischen Bedeutung der systematischen Lymphonodektomie fordern verschiedene Autoren und Therapieempfehlungen die obligate Durchführung dieser bei der Primäroperation des Ovarialkarzinoms [70,104]. Die therapeutische Relevanz und der prognostische Vorteil für die Patientinnen werden jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert [22,58,75,90,122]. Daher wird von der AGO Organkommission OVAR im Rahmen der LION-Studie seit 2008 der Stellenwert der systematischen Lymphonodektomie untersucht. Die Ergebnisse werden in naher Zukunft erwartet. Bei den fortgeschrittenen Stadien mit postoperativem Tumorrest < 1 cm profitieren Patientinnen von der systematischen Lymphonodektomie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht jedoch bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Resektion von vergrößerten Lymphknoten. Patientinnen mit einer Lymphonodektomie hatten allerdings eine höhere Belastung durch längere Operationszeiten und größeren Mengen an Blutverlust, welcher die häufigere Gabe von Erythrozytenkonzentraten in Folge hatte [91]. Da ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben im Untersuchungszeitraum nicht als gesichert galt, erfolgte am Klinikum St. Georg bei jeder Patientin eine individuelle Abwägung von möglichem therapeutischem Nutzen und operativer Belastung durch eine Lymphonodektomie. Vor allem bei Patientinnen über 80 Jahren im schlechten Allgemeinzustand und/oder postoperativem Tumorrest > 1cm wurde auf eine Lymphonodektomie verzichtet.

**Tabelle 48: Operative Therapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium IIB-IV im Studienkollektiv des Qualitätssicherungsprogrammes der AGO Organkommission Ovar und des Klinikums St. Georg**

	QS AGO		QS St. Georg	
	N= 352		N= 124	
Tumorrest = 0 cm	33,2 %	} <b>61,4 %</b>	29,0 %	} <b>41,9 %</b>
Tumorrest 0,1 - 1cm	28,2 %		12,9 %	
Tumorrest > 1cm	38,6 %		58,1 %	
<b>durchgeführte OP-Schritte</b>				
Längsschnitt	93,2 %		99,2 %	
Hysterektomie	79,3 %		75 %	
Adnexextirpation	83,9 %		76,6 %	
Netzresektion	73,6 %		82,3 %	
Peritoneale Biopsien	65,1 %		58,9 %	
Milz-/Lebereingriffe	3,1 %		6,5 %	
Lymphonodektomie	37,8 %		33,1 %	
Darmeingriffe	22,2 %		32,3 %	

### *Systemische Therapie*

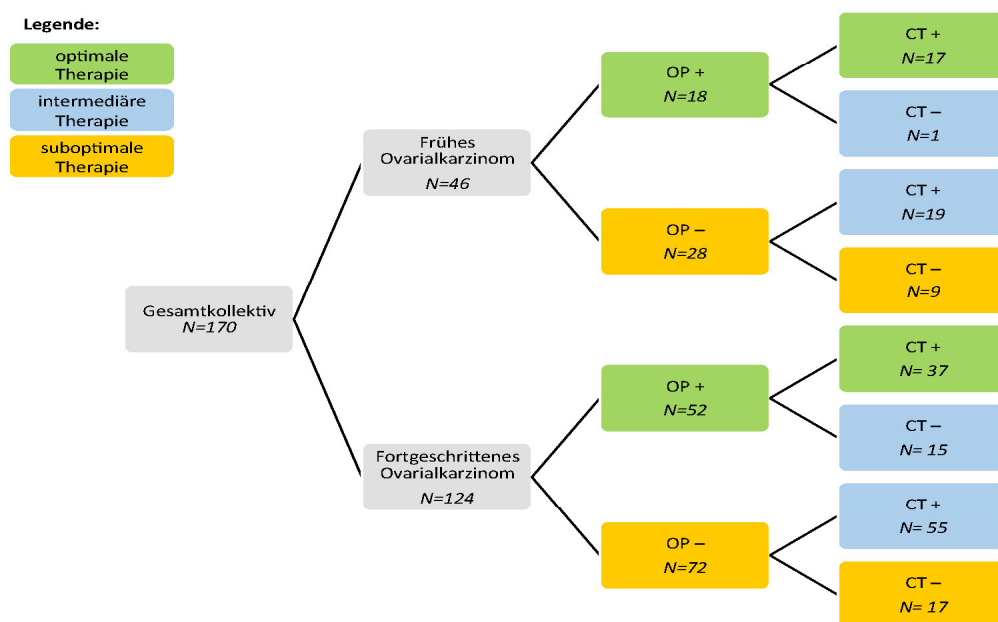
Innerhalb des Untersuchungszeitraumes kam es zu einer Veränderung der Leitlinien bezüglich der Chemotherapie. Im Jahre 1997, zu Beginn des Beobachtungszeitraums bis 1999 galt als Standardtherapie eine Kombination aus Cisplatin (alternativ Carboplatin) und Cyclophosphamid. 25 Patientinnen erhielten im Zeitraum 1997 - 1999 diese Kombinationschemotherapie. Davon hatten 17 Patientinnen ein fortgeschrittenes Karzinom. Seit dem Jahr 2000 gilt die Kombinationschemotherapie aus Caboplatin und Paclitaxel als Standardtherapie.

Bei den Patientinnen mit einem Karzinom im FIGO-Stadium IA-IIA erhielten 79 % und damit ein großer Anteil der Patientinnen eine dem Standard entsprechende Chemotherapie (68 % im Kollektiv QS AGO). Von 46 Patientinnen bestand bei 33 (71,7 %) eine Indikation zur platinhaltigen Chemotherapie. Bei 23 Patientinnen (69,7 %) wurde diese durchgeführt. Im Vergleich dazu bei 63,5 % im Kollektiv QS AGO. 102 von 124 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erhielten eine Chemotherapie. Von diesen 102 Patientinnen wurde bei 73,5 % (N = 75) eine dem Standard entsprechende systemische Therapie durchgeführt. Berücksichtigt man außerdem den Wechsel im Therapieregime wurde bei 92 Patientinnen (90,2 %) von 102, welche eine Chemotherapie erhielten, die zum Therapiezeitpunkt empfohlene Chemotherapie durchgeführt. Bei Betrachtung aller 124 Patientinnen mit einem fortgeschritten Karzinom erhielten 74,2 % eine optimale

Chemotherapie. Im Kollektiv QS AGO hatte mit 77,6 % ein etwa gleichgroßer Anteil eine optimale systemische Therapie erhalten. Die Analyse des Gesamtkollektivs ergab, dass bei 75,3 % (N = 128) eine standardmäßige systemische Therapie durchgeführt wurde. Dabei wurden auch die Patientinnen berücksichtigt, die vor Gabe der ersten Chemotherapie verstarben, die eine Chemotherapie ablehnten oder bei denen unklar blieb, ob die Durchführung einer Chemotherapie z. B. in einer onkologischen Praxis erfolgte. Diese wurden in die Kategorie suboptimale Therapie eingestuft. Im Vergleich dazu hatten 66,4 % der Patientinnen im Kollektiv QS AGO eine standardmäßige Chemotherapie erhalten.

### *Kombinierte Analyse der Qualität der Therapie*

Die kombinierte Analyse von operativem Staging und systemischer Therapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ergab, dass 32 % der Patientinnen (N = 54) eine dem Standard entsprechende operative und systemische Therapie erhalten hatten und somit optimal therapiert wurden (Abbildung 21).



**Abbildung 21: Qualität der Therapie im Gesamtkollektiv sowie Verteilung auf die verschiedenen Untergruppen**

Ein OP-Erfolg mit einer Reduktion der Tumorrestmasse auf  $< 1\text{cm}$  konnte bei 42 % (N = 52) der Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB-IV erreicht werden. Von den 46 Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom haben 18 Patientinnen (39 %) ein optimales operatives Staging erhalten. Bei diesen Frauen wurde, bis auf maximal ein fehlendes Item, ein komplettes Staging durchgeführt. Insgesamt wurden demnach 70 Patientinnen (41 %) optimal operativ therapiert, im Vergleich dazu 56,5 % im Kollektiv QS AGO.

Eine dem Standard entsprechende systemische Therapie erhielten 75 % (N = 128) der Patientinnen am Klinikum St. Georg und mit 67 % etwas weniger Patientinnen im Kollektiv der AGO.

Die kombinierte Analyse ergab, dass 32 % (N = 54) sowohl eine optimale chirurgische, als auch eine dem Standard entsprechende Chemotherapie erhalten haben. 53 % wurden als intermediär therapiert eingestuft und 15 % wurden suboptimal therapiert. Im Vergleich dazu erhielten im Kollektiv QS AGO 43 % eine optimale Therapie, 37 % wurden intermediär therapiert und 20 % hatten eine suboptimale Therapie erhalten.

Am Klinikum St. Georg hatten mit 15,5 % weniger Patientinnen weder eine optimale Chemotherapie noch eine optimale operative Therapie erhalten. Im Kollektiv QS AGO wurden mit 43 % mehr Patientinnen optimal therapiert. Insgesamt ist die Qualität der Therapie am Klinikum St. Georg vergleichbar mit den Ergebnissen der AGO (Tabelle 49). Dabei ist anzumerken, dass die Beurteilung der Größe der intraoperativ belassenen Tumorrestmasse, die ausschlaggebend ist für die Beurteilung der Therapiequalität, maßgeblich von der subjektiven Einschätzung des Operateurs, der Dokumentation im OP-Bericht sowie vom vorliegenden Situs abhängig ist. Operateure, die strenger bei der Beurteilung des postoperativen Tumorrestes vorgehen, haben eine schlechtere Rate bei der operativen Radikalität. Bei Patientinnen mit ausgeprägten Verwachsungen kann unter Umständen keine genaue Einschätzung der Tumorrestmasse erfolgen. Ferner kam es in den letzten Jahrzehnten zu Veränderungen im Therapieregime beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Die von Bristow et al 2002 veröffentlichte Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Tumorreduktion und dem Gesamtüberleben. Dies führte zu Veränderungen im operativen Vorgehen im Sinne eines maximalen Tumordebulkings [12]. Noch zu Beginn des Untersuchungszeitraums wurde als ein radikales Vorgehen angesehen, wenn eine Tumorreduktion auf  $< 2\text{ cm}$  erfolgen konnte.



Insgesamt wurden 75 von 170 (44 %) Patientinnen bis 2002 am Klinikum St. Georg therapiert. Die Änderung der Vorstellung zur operativen Radikalität könnte eine Ursache für die geringere Rate an Patientinnen mit einer Tumorrestmasse < 1 cm sein.

**Tabelle 49: Übersicht Qualität der Therapie im Kollektiv QS AGO und QS St. Georg**

	<b>QS AGO</b> N = 476	<b>QS St. Georg</b> N = 170
optimale operative Therapie		
• FIGO IA-IIA	43 %	40 %
• FIGO IIB-IV	61 %	42 %
optimale systemische Therapie		
• FIGO IA-IIA	68 %	79 %
• FIGO IIB- IV	78 %	74 %
kombinierte Analyse Gesamtkollektiv		
• Optimale Therapie (OP+/CT+)	43 %	32 %
• Intermediäre Therapie (OP+/CT-; OP-; CT+)	37 %	53 %
• Suboptimale Therapie (OP-/CT-)	20 %	15 %

### 6.1.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im Gesamtkollektiv mit 52 % über dem europäischen (37,6 % EuroCare5; 49,7 % FIGO 26th Annual Report; 45,6 % US National Cancer Institut) und nationalen (42 %) Durchschnitt [52,55,101].

Um die Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben mit denen der AGO vergleichen zu können erfolgte die Bestimmung der 3-Jahres-Überlebensrate in der Kategorie Therapiequalität. Wie in zahlreichen Studien belegt, hatte die Qualität der Therapie auch im untersuchten Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patientinnen am Klinikum St. Georg mit einer optimalen Therapie hatten mit 86 % eine deutlich bessere 3-Jahres-Überlebensrate als Patientinnen mit einer suboptimalen Therapie (3-Jahres-Überlebensrate 26,3%). Im Vergleich zum Kollektiv QS AGO lagen die 3-Jahres-Überlebensraten im Kollektiv QS St. Georg in allen 3 Gruppen (optimale, intermediäre, suboptimale Therapie) höher (Tabelle 50).

Im Kollektiv QS AGO hatten Patientinnen etwas häufiger ein fortgeschrittenes Tumorstadium (74 % vs. 72,9 %), seltener gut differenzierte Tumore (13 % vs. 15,9 %) und

häufiger wiesen Patientinnen Aszites auf ( 40 % vs. 29 %). Da Tumorstadium, Tumorgrading und die Aszitesmenge als etablierte Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bekannt sind, könnten diese Unterschiede zwischen den Kollektiven eine Ursache für die längeren Überlebensraten am Klinikum St. Georg darstellen.

**50: Vergleich der 3-Jahresüberlebensraten bei optimaler, intermediärer und suboptimaler Therapie am Klinikum St. Georg sowie im Kollektiv der AGO**

<b>Therapie Qualität</b>	<b>AGO Ovar 3-Jahresüberlebensrate %</b>	<b>Klinikum St. Georg 3-Jahresüberlebensrate %</b>
OP+/ CT+	ca. 75	86
OP+/CT- oder OP-/ CT+	ca. 45	57,4
OP-/CT-	ca. 25	26,3

Analog zu den Ergebnissen des Qualitätssicherungsprogramms der AGO sollte eine Analyse der Faktoren erfolgen, welche die Qualität der Therapie beeinflussen. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen in den Untergruppen waren die Voraussetzungen für eine logistische Regressionsanalyse nicht gegeben. Daher erfolgte eine Analyse, welche Faktoren die Durchführung einer optimalen operativen Therapie signifikant beeinflussen.

Dabei zeigten sich das Alter bei Erstdiagnose und die Menge an Aszites als hoch signifikant. Ebenfalls hatte der Gesundheitszustand einen signifikanten Einfluss. Als nicht signifikant erwiesen sich Tumorgrading, Tumortyp und das FIGO-Stadium.

Im Kollektiv der AGO hat das Alter, der Allgemeinzustand, das FIGO-Stadium und die Aszitesmenge einen signifikanten Einfluss auf die Qualität der operativen Therapie.

Die besten Aussichten auf eine optimale operative Therapie hatten Patientinnen unter 65 Jahre, in gutem Allgemeinzustand ohne Aszites bei der Primäroperation.

## 6.2. Borderlinetumore

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Patientinnen mit Borderlinetumoren ausgewertet und anhand der Ergebnisse der ROBOT-Studie der AGO, Organkommission OVAR eingeordnet.

Die multizentrische ROBOT-Studie erfasste Patientinnen mit der Diagnose Borderlinetumor im Zeitraum 1998-2008 aus 24 deutschen Institutionen und ist daher als repräsentativ für die Therapie von Borderlinetumoren im entsprechenden Zeitraum zu sehen. Es erfolgte im Rahmen der ROBOT-Studie eine histopathologische Zweitbegutachtung zur Sicherung der Diagnose. Bei 950 von 1042 Patientinnen bestätigte sich die Diagnose Borderlinetumor. Es erfolgte die genaue Analyse der klinischen und operativen Daten dieser 950 Patientinnen [126].

Insgesamt wurden 228 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom am Klinikum St. Georg Primär operativ therapiert. Davon wiesen 170 Patientinnen (74,6 %) ein Ovarialkarzinom und 58 Patientinnen (25,4 %) einen Borderlinetumor auf.

Das mediane Erkrankungsalter lag mit 59,3 Jahren (18 - 85 Jahre) etwa 10 Jahre über dem in der Literatur häufig zu findenden Alter von 49 Jahren [33,67]. Allerdings bestätigte sich der Trend, dass vor allem jüngere Frauen an einem Borderlinetumor erkrankten. 30 % der Patientinnen waren 52 Jahre oder jünger, im Vergleich dazu traf dies nur auf 11 % der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zu. Ähnliche Ergebnisse wurden im Rahmen der ROBOT-Studie veröffentlicht. 29,5 % der Patientinnen wurden in die Altersgruppe jünger als 40 Jahre eingestuft und 70,5 % in die Altersgruppe älter als 40 Jahre [126].

Im Rahmen der Datenerfassung erfolgte die Registrierung der jeweiligen histologischen Subtypen (mucinös, serös, endometrioid).

Die Ergebnisse sind mit denen in der Literatur vergleichbar. Von den 50 Patientinnen bei denen die Registrierung eines detaillierten histologischen Befunds erfolgte, hatten 68 % einen serösen und 30 % einen mucinösen Borderlinetumor. Als Ergebnis der ROBOT-Studie hatten 67,8 % einen serösen und 30,5 % einen mucinösen Tumor [33].

Es erfolgte die Einordnung der Qualität der operativen Therapie am Klinikum St. Georg anhand der ROBOT-Studie der AGO, Organkommission OVAR.

In den letzten Jahren kam es zu entscheidenden Veränderungen bei der operativen Therapie der Borderlinetumoren.

Im letzten Jahrzehnt wurden die Borderlinetumoren als Vorläufer eines Ovarialkarzinoms angesehen und ähnlich operiert um Rezidive zu vermeiden. Gegenwärtig ist ein weniger aggressives Vorgehen üblich. Bei strenger Indikationsstellung kann sogar ein fertilitätserhaltendes Vorgehen erwogen werden [133].

Im Untersuchungszeitraum wurde folgendes operatives Vorgehen empfohlen [55,63,110,108]:

- mediane Längsschnittlaparotomie
- detaillierte Exploration des gesamten Abdomens
- totale abdominale Hysterektomie
- bilaterale Adnexektomie
- Omentektomie
- Lavage
- Biopsien aller suspekten peritonealen Läsionen

Insgesamt hatten am Klinikum St. Georg initial mit 93,1 % vs. 61,6 % im Kollektiv der ROBOT-Studie häufiger eine Laparotomie und mit 6,9 % vs. 38,3 % seltener eine Laparoskopie erhalten. Es wurde sich demnach häufiger für ein primär offen-chirurgisches Vorgehen entschieden. Eine Hysterektomie wurde bei 82,3 % der Patientinnen am Klinikum St. Georg und bei 69,4 % der Patientinnen im Kollektiv der ROBOT-Studie durchgeführt. Es erfolgte bei 81 % der Patientinnen am Klinikum St. Georg eine bilaterale Adnexektomie, eine unilaterale Adnexektomie bei 13,8 % und eine alleinige Ovarialzystenexstirpation bei 5,2 % der Patientinnen. Im Vergleich dazu erhielten mit 74,5 % weniger Patientinnen im Kollektiv der ROBOT-Studie eine bilaterale Adnexektomie und mit 20,9 % mehr Patientinnen eine unilaterale Adnexektomie. Häufiger erfolgte am Klinikum St. Georg die Durchführung der Spülzytologie. Die Entnahme peritonealer Biopsien, die Lymphonodektomie sowie die Netzresektion wurden häufiger im Kollektiv der ROBOT-Studie durchgeführt (Tabelle 51). Eine Lymphonodektomie wird bei Patientinnen mit Borderlinetumoren nicht standardmäßig empfohlen. In mehreren Studien wurde untersucht, ob die Durchführung die Prognose der Patientinnen mit Borderlinetumoren signifikant beeinflusst. In keiner Studie zeigte sich eine Verbesserung der Prognose bei Durchführung einer Lymphonodektomie [6,64].

Es konnten alle Patientinnen am Klinikum St. Georg tumorfrei operiert werden. Hingegen verblieb bei 1,3 % im Kollektiv der ROBOT-Studie ein postoperativer Tumorrest.

**Tabelle 51: Durchgeführte OP-Schritte und postoperativer Tumorrest im Kollektiv ROBOT-Studie und Klinikum-St. Georg [33,126].**

	<b>ROBOT-Studie 1998-2008</b> N = 950	<b>Klinikum St. Georg 1997-2010</b> N = 58
TR = 0 cm	92,3 %	100 %
TR > 0 cm	1,3 %	
<b>durchgeführte OP-Schritte</b>		
Laparoskopie	31,3 %	6,9 %
Längsschnitt	61,9 %	93,1 %
Hysterektomie	69,4 %	82,3 %
Adnexektomie bilateral	74,5 %	81 %
Adnexektomie unilateral	20,9 %	13,8 %
unilateral oder bilaterale Ovarialzystenentfernung	13,1 %	5,2 %
Netzresektion	75,6 %	57 %
Peritoneale Biopsien	64,1 %	15,5 %
Lavage/ Spülzytologie	66,8 %	77,6 %
Lymphonodektomie	31,7 %	10,3 %

Patientinnen am Klinikum St. Georg waren im median 10 Jahre älter als Patientinnen im Kollektiv der Robot-Studie. Dies könnte erklären, dass mehr Patientinnen eine Laparotomie, eine Hysterektomie sowie eine beidseitige Adnexektomie erhielten. Bei älteren Patientinnen liegen häufiger Voroperationen vor, weswegen primär ein offen chirurgisches dem laparoskopischen Vorgehen vorgezogen wird. Ferner wird bei abgeschlossener Familienplanung und voraussichtlich eingetretener Menopause seltener ein organerhaltendes Vorgehen gewählt und häufiger radikal operiert.

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der ungleichen Verteilung auf die verschiedenen Subgruppen erfolgte keine detaillierte Auswertung bezüglich der Qualität des Stagings in den verschiedenen Altersgruppen und den unterschiedlichen histologischen Subgruppen.

Am Klinikum St. Georg erhielt keine Patientin postoperativ eine Chemotherapie. 5,3 % der Patientinnen im Kollektiv der ROBOT-Studie hatten eine Chemotherapie erhalten, davon 70 % nach Primäroperation und 30 % nach dem Auftreten eines Rezidivs [126].

Als Ergebnis der ROBOT-Studie zeigte sich außerdem kein Überlebensvorteil für Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag am Klinikum St. Georg bei 95 % versus 98,1 % im Kollektiv der ROBOT-Studie. Insgesamt sind die Ergebnisse der operativen Therapie sowie die 5-Jahres-Überlebensraten vergleichbar mit denen der ROBOT-Studie [126]. Auch beim Vergleich mit internationalen Ergebnissen bezüglich der Überlebensraten (90 % FIGO Annual Report) zeigten sich am Klinikum St. Georg ähnliche Ergebnisse [52].

Die vorliegende Arbeit konnte demnach zeigen, dass die Ergebnisse im Bereich der Therapie der Borderlinetumoren vergleichbar sind mit denen der ROBOT-Studie. Außerdem konnte kein wesentlicher Unterschied bei der Gesamtüberlebensrate, trotz des höheren Alters bei Erstdiagnose, im nationalen und internationalen Vergleich festgestellt werden.

### **6.3. Schlussfolgerungen für die Praxis**

- Zielstellung ist maximales Tumordebulking in fortgeschrittenen Tumorstadien (Tumorest < 1cm), da der postoperative Tumorstadium als stärkster unabhängiger Einflussfaktor bestätigt wurde
- OperSignifikanter Einfluss der Begleitmorbidität (siehe Ergebnisse Multivariatanalyse)
- leitliniengerechte systemische Therapie ist prognoserelevant
- komplettes Staging beim frühen Ovarialkarzinom anstreben
- Verbesserung der Therapiequalität führt zu einer Steigerung des Gesamtüberlebens
- keine systemische Therapie bei Borderlinetumoren
- individuelle Therapieplanung bei operativer Therapie der Borderlinetumoren in Abhängigkeit von Tumorphistologie, Patientinnenalter, Gesundheitszustand und Familienplanung möglich

Es bestätigte sich in dieser Arbeit die Relevanz des postoperativen Tumorstadiums als stärksten prognostischen Faktor in Bezug auf das Gesamtüberleben und somit der hohe Stellenwert der Qualität der operativen Therapie. Im untersuchten Kollektiv zeigten Patientinnen mit optimaler systemischer und operativer Therapie das beste Outcome. Daher sollte das oberste Ziel jeder gynäkologischen Abteilung die Standardisierung des Vorgehens beim Ovarialkarzinom entsprechend der aktuellen Leitlinien sein, um den Patientinnen eine optimale Therapie und somit die bestmögliche Prognose zu gewährleisten.

Die Entscheidung über das Therapieregime sollte trotz der vorliegenden Leitlinien kritisch gefällt werden und individuelle Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen und Prognose einbezogen werden. In Einzelfällen kann dadurch unnötige Radikalität und eine damit verbundene erhöhte Morbidität und Mortalität vermieden werden.

## **7. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr.med.

Therapiequalität beim Ovarialkarzinom und Borderlinetumor in Abhängigkeit  
morphologischer und klinischer Prognosefaktoren- eine retrospektive Analyse

eingereicht von  
Victoria Möckel

angefertigt an der  
Universität Leipzig Institut für Pathologie  
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig

Betreut von Professor Dr. med. Lars Christian Horn  
Ko-Betreut von Professor Dr. med. Uwe Köhler

Januar 2018

Diese retrospektive Studie befasste sich mit den klinischen und morphologischen Prognosefaktoren sowie dem Outcome bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Therapiezeitraum 1997 – 2010 am Klinikum St. Georg Leipzig. Patientinnen mit einem Borderlinetumor wurden separat betrachtet. Es wurden die Daten von 228 Patientinnen analysiert. Davon waren 58 Patientinnen an einem Borderlinetumor erkrankt. 170 Patientinnen hatten ein Ovarialkarzinom. Für die Beurteilung der Therapiequalität erfolgte zusätzlich eine Unterscheidung zwischen dem frühen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IA - IIA) und fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IIB – IV).



Es wurde die Qualität der operativen und systemischen Therapie ermittelt. Bei der Bewertung und Beurteilung erfolgte die Orientierung am Qualitätssicherungsprogramm der AGO Zeitraum 2001 – 2004 (Kollektiv QS AGO).

Die Patientinnenkollektive ähnelten sich bezüglich der Zusammensetzung.

Folgende Unterschiede ergaben sich beim Vergleich: im Kollektiv QS St. Georg waren die Patientinnen im Mittel 3 Jahre älter, hatten häufiger einen muzinösen Tumor (12,4 % vs. 8 %) und seltener Aszites > 500 ml (28,8 % vs. 40 %). Das mediane Alter im untersuchten Kollektiv bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom betrug 65,5 Jahren.

Die meisten Patientinnen hatten bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Karzinom (72,9 %), mit seröser Tumorphistologie (67,9 %) und waren älter als 65 Jahre (58 %).

Die Analyse der Therapiequalität erfolgte separat für Patientinnen mit frühem bzw. fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Dabei wurden operative Therapie und systemische Therapie bewertet. Die Kombination beider Therapiesäulen erlaubte eine Aussage darüber, welche Patientinnen eine optimale und welche eine suboptimale Therapie erhalten hatten.

An einem frühen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IA-IIA) waren 46 Patientinnen erkrankt.

39 % dieser Patientinnen hatten ein optimales operatives Staging erhalten (Kollektiv QS AGO 43 %). 95 % erhielten mindestens eine Längsschnittlaparotomie, Hysterektomie, Adnexexstirpation beidseits sowie eine Lavage (Kollektiv QS AGO 87 %). Eine optimale systemische Therapie wurde bei 79 % durchgeführt. 68 % der Patientinnen hatten im Anschluss an die operative Therapie eine platinhaltige Chemotherapie erhalten (Kollektiv QS AGO 63,5 %). Bei den restlichen 10 % hatte keine Indikation für eine Chemotherapie bestanden.

124 der 170 Patientinnen am Klinikum St. Georg waren an einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (FIGO-Stadium IIB-IV) erkrankt. Davon wurden 42 % optimal operativ therapiert (postoperativer Tumorrest < 1 cm). In 99 % der Fälle wurde eine Längsschnittlaparotomie durchgeführt. Die Entfernung von mindestens Uterus, beiden Adnexen und Omentum majus erfolgte bei über 75 % der Patientinnen (im Kollektiv QS AGO 73 %). Im Anschluss an die Primäroperation erhielten 82 % eine Chemotherapie. Die Patientinnen hatten entweder eine Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid/Platin bis 1999 oder Platin/ Taxan im Zeitraum 2000-2010 erhalten. Eine dem Therapiezeitraum entsprechende systemische Therapie wurde bei 74,2 % durchgeführt (Kollektiv QS AGO 77,6 %).

Die kombinierte Analyse ergab, dass insgesamt 37 % der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom eine optimale Therapie erhalten hatten.

Eine vergleichsweise hohe Rate zeigte sich mit 39 % bei viszeralen Eingriffen an Darm, Milz und Leber (Kollektiv QS AGO 25,3 %). Das Ziel der operativen Therapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist eine R0-Resektion bzw. mindestens die Reduktion der Tumormasse auf weniger als 1 cm. Diese Ziel konnte bei 42 % der Patientinnen erreicht werden (Kollektiv QS AGO 61 %). Dabei hatten das Alter bei Erstdiagnose, die Menge an Aszites sowie der Gesundheitszustand der Patientin einen signifikanten Einfluss.

Die kombinierte Analyse von operativer und systemischer Therapie aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ergab, dass insgesamt 35 % optimal therapiert wurden.

Es ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen mit einer optimalen Therapie. Neben den klinischen und morphologischen Prognosefaktoren zeigte sich die Qualität der Therapie als Einflussgröße auf das Gesamtüberleben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller 170 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom lag bei 52 %. Bei Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 86 % und bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom bei 39,1 %.

Damit liegen die 5-Jahres-Überlebensraten höher als in den meisten nationalen und internationalen Studien angegeben.

Anhand der univariaten Kaplan-Meier-Analyse wurden folgende Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ermittelt: Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter bei Erstdiagnose, Gesundheitszustand, Aszitesmenge, Tumorgrading sowie Tumorhistologie. Des Weiteren erfolgte mittels Cox-Regression die Bestimmung der Faktoren mit dem stärksten Erklärungsbeitrag für das Gesamtüberleben. In dieser Studie zeigten sich der postoperative Tumorrest, der Gesundheitszustand und das Tumorgrading als die Faktoren mit dem stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben und damit als entscheidend für die Prognose der Patientinnen.

Es erfolgte außerdem die Auswertung der Daten von 58 Patientinnen mit einem Borderlinetumor. Das mediane Erkrankungsalter war mit 59 Jahren vergleichsweise hoch (Vergleich ROBOT-Studie medianes Erkrankungsalter 49 Jahre) [126]. Die meisten Patientinnen wiesen einen Tumor mit seröser Tumorhistologie auf.

Bei 93 % der Patientinnen mit einem Borderlinetumor wurde sich initial für ein offen chirurgisches Vorgehen mittels Längsschnittlaparotomie entschieden. Die Entfernung des Uterus erfolgte bei 82 % . 81 % der Patientinnen erhielten eine bilaterale Adnexektomie und weitere 13 % eine unilaterale Adnexektomie.

Insgesamt waren die Ergebnisse der operativen Therapie vergleichbar mit denen der ROBOT-Studie [126]. Alle Patientinnen konnten tumorfrei operiert werden. Bei keiner Patientin erfolgte eine systemische Therapie.

Ebenfalls vergleichbar waren die 5-Jahres-Überlebensraten mit 95 % am Klinikum St. Georg und 98 % im Kollektiv der ROBOT-Studie [126].

## 8. Literaturverzeichnis

1. Aghajanian, C., Blank, S.V., Goff, B.A., Judson, P.L., Teneriello, M.G., Husain, A., Sovak, M.A., Yi, J., Nycum, L.R.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without Bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30 (17): 2039-2045.
2. Antoniou A, Pharoah PD, Nador S. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*, 2003; 72: 1117-1130.
3. Antoniou, A.C., Rookus, M., Andrieu, N., Brohet, R., Chang-Claude, J., Peock S, Cook, M., Evans D.G., Eeles R., Embracem, N.C., Faivre, L., Gesta, P., van Leeuwen, F.E., Ausems, M.G., Osorio, A.: Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, Februar 2009; 18 (2): 601-610.
4. Baltzer, J. and Delbück, H.: Praxis der gynäkologischen Onkologie, Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000.
5. Bankhead, C.R., Kehoe, S.T., Austoker, J.: Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2005 July; 112(7): 857-65.
6. Bell, D.A., Scully, R. E.: Ovarian serous borderline tumors with stroma microinvasion: a report of 21 cases. *Human Pathology*, 1990 April; 21(4): 397-403.
7. Beral, V. „Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.“ *Lancet*, 2007 May; 369(9574): 1703-10.
8. Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R., Reeves, G., Schouten, L.J., van der Brandt, P.A.: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet*, 2008 January; 371(9609): 303-14.
9. Bonadona, V., Bonaïti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., Guo, Baud, R., Buecher, B., Bignon, Y.J., Caron, O., Colas, C., Nogues, C., Lejeune-Dumoulin, S., Olivier-Faivre, L., Polycarpe-Osaer, F., Nguyen, T.D., Desseigne, F., Saurin, J.C., Berthet, P., Leroux, D., Duffour, J., Manouvrier, S., Frebourg, T., Sobol, H., Lasset, C., Bonaïti-Pellie, C., French Cancer Genetics Network: Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 2011 June; 305(22): 2304-10.

10. Bostwick, D.G., Tazelaar, H.D., Ballon, S.C., Hendrickson, M.R., Kempson, R.L.: Ovarian epizhelial tumors of Borderline malignancy. *Cancer*, 1986; 58: 2052-2065.
11. Brinton, L., Westhoff, C., Soccia, B., Lamb, E.J., Althuis, M.D., Mabie, J.E., Moghissi, K. S.: Causes of infertility as predicors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*, 2005: 500-507.
12. Bristow R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, d. K., Trimble, E. L., Montz, F. J.: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2002; 20(5): 1248-59.
13. Burger, A., Mark, F., Brady, Ph.D., Bookman, M., Fleming, G. F., Monk, b.J., Huang, H., Mannel, R.S., Homesley, H.D., Fowler, J., Greer, B.E., Boente, M., Birrer, M.J., Liang, S.X.: Incorporation of bevacizumab in primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*, 2011 December;365(26): 2473-83.
14. Burges, A., Schmalfeldt, B.: Ovarian cancer Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2011; 108(38): 635-641.
15. Burghardt, E., Giardi, F., Lahausen, M., Tamussino, K., Stettner, H.: Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 1991;40(2): 103-106.
16. Buys, S., Partridge, E., Black, A., Johnson, C., Lamerato, L., Isaacs, C.: Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2011; 305: 2295-2303.
17. Chi, D., Eisenhauer, L., Zivianovic, O., Sonoda, Y., Abu-Rustum, N.R., Levine, D.A., Guile, M., Bristow, R., Aghajanian, C., Barakat, R.: Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm." *Gynecologic Oncology*, 2009;114(1): 26-31.
18. Chi, D., Liao, J., Leon, L., Venkatraman, E., Hensley, M. Bhaskaran, D., Hoskins, W.: Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma." *Gynecologic Oncology*, 2001;82: 532 - 537.
19. Cibula, D., Widschwendter, M., Majek, O., Dusek, L.: Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2011 Jan.;17(1): 55-67.
20. Collaborative Group on Epidemiological Studies of ovarian cancer: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2015 May;385(9980): 1835-42.
21. Covens, A., Carey, M., Bryson, P., Shailendra, V., Fung Kee Fung, M., Johnston, M.: Systematic review of first- line chemotherapy for newly diagnosed postoperative

- patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2002;85(1): 71-80.
22. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis, J.A., Kaye, S.B.: Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial . *Journal of clinical Oncology*, 2005 Dec;23(34): 8802-8811.
  23. Cress, R. D., O'Malley, C. D., Leiserowitz, G. S., Campleman, S.L.: Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *Journal Clinical Oncology*, 2003; 21: 1530-1535.
  24. Crispens, M. A., Bodurka, D., Lu, K. Silvia, e. G., Gersehenson, D. M.: Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstetrics and Gynecology*, 2002 Jan; 99(1): 3-10.
  25. Darai, E., Fauvet, R., Uzan, C., Gouy, S., Duvillard, P., Morice, P.: Fertility and borderline ovarian tumor: a systemic review of conservative managment, risk of recurrence and alternative options. *Human Reproduction Update*, 2013 Mar-Apr;19(2): 151-66.
  26. Diaz-Padilla, I., Malpica, A.L., Minig, L., Chiva, L.M., Gershenson, D.M., Gonzalez-Martin, A.: Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecologic Oncology*, 2012 Aug; 126(2): 279-85.
  27. Drake, A.C., Campbell, H., Porteous, M.E.M., Dunlop, M G.: The Contribution of DNA mismatch repair gene defects to the burden of gynecological cancer. *International Journal of gynecological cancer*, 2003 May; 13(3): 262-277.
  28. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C., Pfisterer, J.: Die Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in Deutschland.“ *für die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission OVAR*, 2009, *Frauenarzt* 50 (9): 742-751.
  29. Du Bois, A., Rochon, J., Pfisterer, J., Hoskins, W.J.; Variations in institutional infrastructure, physican specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systemic review. *Gynecologic Oncology*, 2009 Feb, 112(2):422-36.
  30. Du Bois, A. , Reuss, A., Oujade-Lauraine, E., Harter, p., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J.: Role of surical outcome as procnostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospektivly randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-Ovar) and the groupe d' Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*, 2009 Mar;115(6): 1234-44.
  31. Du Bois, A., Rochon, I., Lamparter, C., Pfisterer, J.: Ovarialkarzinom- Versorgungsstruktur und -qualität in Deutschland 2001-2004. *Frauenarzt* 2005, 7:560-567.

32. Du Bois, A. and Harter P. „The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer.“ *Annals of Oncology*, 2006 Sep;10: 235-40.
33. Du Bois, A., Riegler, E., De Gregorio N., Reuss, A., Mahner, S., Fotopoulou, C., Kommoss, F., Schmalfeldt, B., Hilpert, F., Fehm, T., Burges, A., Meier, W., Hillemanns, P., Haker, L., Hasenburg, A., Strauss, H.G., Hellriegel, M., Wimberger, P., Keyver-Paik, M., Baumann, K., Canzler, U., Wollschlaeger, K., Forner, D., Pfisterer, J., Schröder, W., Münstedt, K., Richter, B., Kommoss, S., Hauptmann, S.: Borderline tumors of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO).“ *European Journal of Cancer*, 2013 May;49(8): 1905-1914.
34. Du Bois, A., und J., Lamparter, C., Pfisterer, J. Rochon. „Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland. Eine Qualitätssicherungserhebung im Rahmen des Aktionsprogramms AGO Kommission OVAR.“ *Frauenarzt* 2009; 50(11):952-959.
35. Dudenhausen, J., Schneider, H., Bastert, G. „*Frauenheilkunde und Geburtshilfe*“. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2003.
36. Eisenkop S. M., Friedman, R. L., Wang, H. J.: Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic Oncology*, 1998;69(2): 103-108.
37. Erzen, M., Rakar S., Klancar, B., Syrjänen, K.: Endometriosis-associated ovarian carcinoma: an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecologic Oncology*, 2001;83(1): 100-108.
38. Falkenberry, S.S., Steinhoff M.M., Gordinier, M., Rappoport, S., Gajewski, W., Granai, C.O.: Synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium. A clinicopathologic study of 22 cases. *The Journal of Reproductive medicine for the obstetrician and gynecologist*, 1996 Oct;41(10): 713-8.
39. Fotopoulou, C., Schumacher, G., Schefold, J.C., Denkert, C., Lichtenegger, W., Sehouli, J.: Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2009;19(9): 1550-5.
40. Fox, H.: The concept of borderline malignancy in ovarian tumors: a reappraisal. *Current Topics in Pathology*, 1989;78: 111-134.
41. Fujita, M., Enomoto, T., Murata, Y.: Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Molekular and Cellular Endocrinology*, 2003;202(1-2): 97-99.
42. Gerber, Janni, Friese. *Gynäkologische Onkologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2006:288-311.

43. Gershenson, D.: Management of ovarian germ cell tumors. *Journal of clinical Oncology*, 2007 July;25(20): 2938-2943.
44. Gershenson, D.M., Silva, E. G., Levy, L., Burge, T. W., Wolf, J.K., Tornos, C.: Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer*, 1998;82: 1096-1103.
45. Gilks C.B., Prat, J.: Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Human Pathology*, 2009 Sep; 40(9): 1213-23.
46. Gilks, C. B., Lonescu, D. N., Kalloger, S. E., Köbel, M., Irving, J., Clarke, B., Le, N., Moravan, V., Swenerton, K., Cheryl Brown Ovarian Cancer Outcomes Unit of the British Columbia Cancer Agency: Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Human Pathology*, 2008 Aug;39(8): 1239-1251.
47. Goodman, M. T., Howe, H.L., Tung, K.H., Hotes, J., Miller, B.a., Coughlin, S.S., Chen, V.W.: Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992-1997. *Cancer*, 2003 May; 97(10): 2676-85.
48. Guvenal, T., Dursun, P., Hasdemir, P.S., Hanhan, Guven, S., Yetimalar, H., Goksedef, B.P., Sakarya, D.K., Doruk, A., Terek, M.C., Saarli, B., Guzin, K., Corakci, A., Deger, E., Celik, H., Cetin, A., Ozsaran, A., Ozbakkaloglu, a., Kolusari, A., Celik, C., Keles, R., Sagir, F.G., Dilek, S., Uslu, T., Dikmen, Y., Altundag, O., Ayhan, A.: Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2013 Dec;131(3): 546-50.
49. Harter P., Sehouli, J., Reuss, A., Hasenburg, A., Scambia, G., Cibula, D., Mahner, S., Vergote, I., Reihaller, A., Burges, A., Haker, L., Pölcher, M., Kurzeder, C., Canzler, U., Petry, K.U., Obermair, A., Petru, e., Schmalfeldt, B., Lorusso, D., du Bois, A.: Prospective validation study of predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, AGO Austria and MITO. *International Journal of gynecological Cancer*, 2011 Feb;21(2): 289-295.
50. Harter, P., Hahmann, A., Du Bois, A., Hasenburg, A., Burges, A., Loibl, S., Gropp, M., Huober, J., Fink, D., Schröder, W., Muenstedt, K., Schmalfeldt, b., Emons, G., Pfisterer, J., Wollschlaeger, K., Meerpohl, H.G., Breizbach, g.P., Tanner, B., Sehouli, J.: Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaegologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg. Oncol*, 2006 Dec;13(12): 1702-1710.
51. Harter, P., Breitbach, G. P., Tanner, B., Sehouli, J., Heilmann, V., Lueck, H. J., Kuhn, W., Wimberger, P., Ortmann, O., Du Bois, A.: Pre- operative selection criteria for operability in recurrent ovarian cancer. A study of the AGO Organkommission Ovar and the AGO Ovarian Cancer Study Group. *American Society of Clinical Oncology*, 2005: 5004 Abstract.



52. Heintz, A., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M., Benedet, J., Creasman, W., Ngan, H., Pecorelli, S., Beller, U.: Carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int. J. Gynaecol Obstet*, 2006 Nov;95(1): 161-92.
53. Horn, L-C., Eienkel, J., Höhn, A. K.: Histologie und molekulare Pathogenese des Ovarialkarzinoms-was ist wichtig für die Praxis. *Sächsisches Ärzteblatt*, 2013; 5: 187-191.
54. IARC and WHO: Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. Vol. 72, 1999.
55. Institute NC. Cancer Facts and Figures - 2016. In: Altekruse S.F.K.C., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, W., Ruhl, J., Howlader, N., Tatalovich, Z., Cho, H., Mariotto, A., Eisner, M.P., Lewis, D.R., Cronin, K., Chen, H.S., Feuer, E.J., Stinchcomb, D.G., Edwards, B.K.: SEER Cancer Statistics Review, Ovary Cancer 2005-2011. [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov), 2016 (letzter Zugriff 05/2017).
56. Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P., Bernard, L., Maisonneuve, P., Gandini, S.: Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2010; 46(12): 2275-84.
57. Irving J. A., Catasus, L., Bussaglia, E., Romero, M., Matias-Guiu, X., Prat, J.: Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Human Pathology*, 2005 Jun;36(6): 605-19.
58. Isonishi, S., Niimi, S., Sasaki, H., Ochiai, K., Yasuda, M., Tanaka, T.: Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. *Gynecological Oncology* 2004 Jun;93(3): 647-52.
59. Israeli, O., Gotlieb, W. H., Friedman, E., Goldman, B., Ben-Baruch, G., Aviram-Goldring, A., Rienstein, S.: Familial vs sporadic ovarian tumors: characteristic genomic alterations analyzed by CGH." *Gynecologic Oncology*, 2003 Sep;90(3): 629-636.
60. Junor, E., Williams, A., McKenzie, J., Walker, E., Wallace, A.: Accounts commission for Scotland. Fighting the silent killer. Optimising ovarian cancer management in Scotland. 1998; [http://www.audit-scotland.gov.uk/uploads/docs/report/1998/nr\\_9803\\_ovarian\\_cancer\\_management.pdf](http://www.audit-scotland.gov.uk/uploads/docs/report/1998/nr_9803_ovarian_cancer_management.pdf) (letzter Zugriff 04/2017).
61. Kurman R. J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S. and Young, R.H.: Tumours of the ovary. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs Volume 6 IARC Press, Lyon, pp 11-43
62. Köbel, M., Kalloger S.E., Huntsman, D.G., Santos J. L., et al., Swenerton, K.D., Seidman, J.D., Gilks, C.B., Chelly Brown Ovarian Cancer Outcomes Unit of the British Columbia Cancer Agency: Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian

- carcinomas. *International Journal Gynaecol .Pathol.*, 2010 May;29(3): 203-11.
63. Kaern J., Trope, C., Kristensen, G. B., Abeler, V.M., Pettersen, e.O.: DNA ploidy the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *International Journal of Gynecol. Cancer* 1993;3: 349-358.
  64. Kaern, J., Trope, C. G., Abeler, V. M.: A retrospectiv study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A reviw of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer*, 1993; 71: 1810-1820.
  65. Kaku, T., Ogawa, S., Kawano, Y., Ohishi, Y., Kobayashi, H., Hirakawa, T., Nakano, H.: Histological classification of ovarian cancer. *Medical molecular morphology*, 2003 Mar; 36(1): 9-17.
  66. Kast., K., und N. Arnold: Gendiagnostik bei familiären Tumoren. *Der Gynäkologe*, 2012; 45(1): 28-34.
  67. Kennedy, A. W., Hart, W. R.: Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer*, 1996 Jul; 78(2): 278-86.
  68. Kurman, R. J., Shih, le M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Human Pathology*, Jul 2011;42(7): 918-31.
  69. Leen, S.L., Singh, N.: Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *Journal of Clinical Pathology*, 2012;65(7): 591-95.
  70. Leitlinienprogramm Onkologie, D. K., Deutsche Krebshilfe, AWMF 2016: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1. 2013 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035-OLI\\_Ovarialkarzinom\\_2016-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2016-10.pdf) (letzter Zugriff 04/2017).
  71. Ledermann, J., Harter, P., Gourley, Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C.L., Meier, W. Shapira-frommer, R., Safra, T., Matei, D., Fielding, A., Spencer, S., Dougherty, B., Orr, M., Hodgson, d., Barrett, J.C., Matulonis, U.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2014 May; 15(8): 852-86
  72. Leitzmann, M.F., Koebnick,C., Danforth,K.N., Brintion, L.A., Steveb, C.M., Hollenbeckm A.R., Schatzkin, A., Lacey Jr., J.V.: Body mas index and risk of ovarian cancer. *Cancer*, 2009 Feb;115(4): 812-22.
  73. Lynch H.T., Albano, W.A., Lynch, J.F.: Familial ovarian carcinoma. *American Journal of Medicine* 1989 Dec; 81(6): 1073-1076.

74. Lynch, H. T., Fitzsimmons, M.L., Conway, T.A., Bewtra, C., Lynch, J.: Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancer: A study of two families. *Gynecological Oncology*, 1990;36(1): 48-55.
75. Maggioni, A., Benedetti-Panici, P., Dell' Anna, T., Landoni, F., Lissoni, A., Pellegrino, A., Rossi, R., Chiari, S., Campagnutta, E., Greggi, S., Angiolo, R., Mancini, N., Calcagno, M., Scambia, G., Fossati, R., Floriani, I., Torri, V., Grassi, R., Mangioni, C.: Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British Journal of Cancer*, 2006; 95(6): 699-704.
76. Malpica, A., Deavers, M., Tomos, C., Kurman, J., Seidmann, J., Soslow, R.: Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *The American Journal of surgical pathology*, 2007 Aug; 31(8): 1168-74.
77. Malpica, A., Deavers, M.T., Lu, K., Bodurka, D.C., Atkinson, E.N., Gershenson, D.M., Silvia, E.G.: Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *The American Journal of surgical*, 2004;28: 496-504.
78. Markman M., Rothman, R., Hakes, T., Reichman, B., Hoskins, W., Rubin, S., Jones, W., Almadrones, L., Lewis, J.L. Jr.: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of clinical Oncology*, 1991; 9: 389-393.
79. Marx, C., Bendixen, A., Hogdall, C., Ottson, C., Kehlet, H., Ottesen, B.: Organisation and quality of primary surgical intervention for ovarian cancer in Denmark. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2007 Sep, 86(12): 1496-1502.
80. McCluggage, W. G.: Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*, 2011; 43(5): 420-432.
81. Meindl, A., Ditsch, N., Kast, K., Rhiem, K., Schmutzler, R.K.: Hereditary Breast and Ovarian Cancer New Genes, New treatments, New Concepts." *Deutsches Ärzteblatt International*, 2011 May, 108(19): 323-30.
82. Meindl, A., Hellbrand, H., Wiek, C., Erven, V., Wappenschmidt, B., Niederacher, D., Freund, M., Lichtner, P., Hartmann, L., Schaal, H., Ramser, J., Honisch, E., Kubisch, C., Wichmann, H.E., Kast, K., Deissler, H., Engel, C., Müller-Myhsok, B., Neveling, K., Mathew, c.G., Schindler, D., Schmutzler, R.K., Hanenberg, H.: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nature Genetics*, 2010 May;42(5): 410- 4.
83. Menczer, J., Chetrit, A., Sadetzki, S.: The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. *Gynecological Oncology*, 2012 May; 125(2): 372-75.
84. Mørch, L., Lokkegaard, E., Andreasen, A., Krüger-Kjaer, S., Lidegaard, O.: Hormone therapy and ovarian cancer. *Journal of the American medical Association*, 2009; 302(3): 298-305.

85. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier, R., Pautier, P., Pomelm C., Lhomme, C., Duvillard, P., Castaigne, D.: Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *Journal of the American College of Surgeons*, 2003 Aug;197(2): 198-205.
86. Munoz, K.A., Harlan, L.C., Trimble, E. L.: Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *Journal Clinical Oncology*, 1997;15: 3408-3415.
87. Oberaigner, W., Minicozzi, P., Bielska-Lasota, M., Eurocare Working Group: Survival for Ovarian Cancer in Europe: The across-country variation did not shrink in the past decade. *acta Oncologica*, 2012 Apr; 51(4): 441-453.
88. Olsen, C. M., Green, A.C., Whiteman, d.C., Sadeghi, S., Kolahdooz, F., Webb, P.M.: Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2007 Mar; 43(4): 690-709.
89. OVAR, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Organkommission: Ovarialkarzinom State of the Art. 2003; <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/ovar/> (letzter Zugriff 04/2017).
90. Panici, P. B. and R. Angioli: Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best practice and research. Clinical Obstetrics and gynaecology* , 2002 Aug; 16(4): 529-51.
91. Panici, P. B., Maggioni, A., Hacker, N., Landoni, F., Ackermann, S., Camagnutta, E., Tamussino, K., Winter, R., Pellegrino, A., Greggi, S., Angioli, R., Mancini, N., Scambia, G., Dell' Anna, T., Fossati, R., Rossi, R.S., Grassi, r., Favalli, G., Raspagliesi, f., Giannarelli, d., Martella, L., Mangioni, C.: Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Insitute*, 2005; 97(8): 560-566.
92. Partridge, E., Greenlee, R.T., Xu, J.L., Kreimer, A.R., Williams, C., Riley, T., Reding, D.J., Church, T.R., Kessel, b., Johnson, C.C., Hill, J., Fouad, M., Buys, S.S., Isaacs, C., Andriole, G.L., Chia, D., Ragard, L.R., Gohagan, J, Berg, C.D.: Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*, 2009 Apr; 113(4): 775-82.
93. Pearce, C.L. , Templeman, C., Rossing M.A., Lee, A., Near, A.M., Webb, P.M., Nagle, C.M., Doherty, J.A., Cushing-Haugeb, K.L., Wiclund, K.G., Chang-Claude, J., hein, R., Lurie, G., Hogdall, E., ziovas, A., Brewater, W., Ramus, S.J., Anderson, A.R., Brueggemann, d., Fasching, P.A., Gayther, S.A., Huntsman, d.G., Menon, U., Ness, r.B., Pilke, M.C., Wu, A.H., Berchuck, A., Ovarian Cancer Association Consortium: Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncology*, 2012 Apr;13(4): 385-94.
94. Perren, T., Swart, A. M., Pfister, J.,Ledermann, j.A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, m.S., beale, p., cervantes, A., Kurzeder, C., du Bois, A., Sehouli, J., Kimmig, r., Stähle, A., Collinson, F., Lortholary, A., Selle, F., Leminen, A., Plante, m., Stark, D., Quian,

W., Oza, A.M., ICON/ Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011;365: 2484-2496.

95. Petru, E., Jonat, W., Fink, D., Köchli, O. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Springer, 2014: 135-153.
96. Pignata, S., Scambia, G., Savarese, A., Ferrandina, G., Sorio, R., Breda, E., Gebbia, v., Musso, P., Frigerio, L., Febbaro, A., Ferro, A., Tamberi, S., Brandes, A., Ravaioli, A., Rosaria, V., Aitini, E., Natale, D., Scaltriti, L., Gallo, C., Perrone, F.: Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: Final analysis of the MITO 2- randomized multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28, 952 (Abstract No. LBA5033).
97. Prager, G. W., Lackner, E. M.: Targeting of VEGF- dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab.“ *Molekular Oncology*, 2010 Apr;4(2): 150-160.
98. Arends, J, Bacher, U., Baldus, C., Berking, C., Blatt-Bodewig, M., Bokemeyer, C., Brümmendorf, T.H., Claßen, J., Distler, L., Dornoff, W., Dreyling, M., Eich, H.T., Fischer, D., Folprecht, G., Goldschmidt, H., Görges, R., Graf, N., Held, G., Hofheinz, R., Hohenberger, P., Honecker, F., Hübner, G., H. Huwer, G. Illerhaus, E. Klyuchnikov, P. Koch, C.-H. Köhne, R.-D. Kortmann, I. Krämer, S. Krege, J. Kriz, M. von Lilienfeld-Toal, H. Link, R. Mahlberg, A. Matzdorff, J. Meixensberger, R. Metzger, L. Möller, A.-C. Müller, C. Ohlmann, M. Pfreundschuh, C. Pöttgen, J. Preiß, J. C. Preiß, C. Rödel, H. Schmidberger, A. Schmieder, A. Schneeweiss, M. H. Seegenschmiedt, C. Seidel, S. Siemer, D. Simon, N. Stasche, M. Tometten, L. Trümper, Ukena, D., Voigt, H.-J., Wedding, U., Zwick, C.: OnKologie 2017 Ovarial – und Tubenkarzinome, [http://www.onkologie2017.de/solidetumoren/geschlecht/ovar\\_klassifikation](http://www.onkologie2017.de/solidetumoren/geschlecht/ovar_klassifikation). (Stand 07.03.2017)
99. Rein D, Arnold N, Niederacher D.: *Ovarialkarzinom: Epidemiologie, Genetik und Prävention*. Bd. 39. Gynäkologe, 2006.
100. Risch, H. A., Mckauglin, J.R., Cole, D. E. C., Rosen, B., Bradley, L., Kwan, E., Jack, E., Vessorini, d. J., Kuperstein, G., Abrahamson, J. L. A., Fan, I., Wong, B., Narod, S.A.: Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics*, 2001 Mar;68(3): 700-710.
101. Robert Koch Institut. Häufigkeiten und Trends. *Krebs in Deutschland*, 2016. [www.rki.de](http://www.rki.de) (Stand 03/2017).
102. Rodriguez C., Patel A. V., Calle E. E., Jacob E. J., Thun M. J.: Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in large prospective study of US women. *Journal of the American Medical Association*, 2001;285: 1460-1465.
103. Rustin, G. J., van der Burg, M.E., Griffin, C.L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G.C., Kristensen, G., Mediola, C., Coens, C., Qian, W., Parmar, M.K., Swart, A.M.; MRC OV05;

EORTC 55955 investigators: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/ EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 2010 Oct;376(9747): 1155-63.

104. Sacurai, S., himizu, Y., Utsugi, K., Umezawa, S., Kato, T., Fukasawa, I., Inaba, N., Hasumi, K.: Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage O (pT1) ovarian carcinoma. *38th ASCO Annual Meeting*, 2002: Abstract 801.
105. Sant, M., Lopez, M. D., Agresti, R., Perez, M. J., Holleccek, B., Bielska-Lasota, M., Dimitrova, N., Innos, K., Katalinic, A., Langseth, H., Larrañaga, N., Rossi, S., Siesling, S., Minicozzi, P.; EUROCORE-5 Working Group: Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCORE-5 study. *European Journal of Cancer*, 2015: 2191-2205.
106. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R.: Enometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *International scholarly research network obstetrics and gynecology*, 15. Juli 2011:140310.
107. Schmalfeldt B, Anthuber C, Ataseven B, Bauernfeind I, Burges A, Höß C, Kaiser C, Kolben M (2010): Operative Primärtherapie, in: Manual Maligne Ovarialtumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schmalfeldt B (Band-Hrsg), Tumorzentrum München (Hrsg) Zuckschwerdt-Verlag, München, 9. Aufl, 35- 46
108. Schmalfeldt B, Pflister J (Koordination): Interdisziplinäre S2k Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (Stand 06/2007). Herausgegeben von der Kommission OVAR der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. München: Zuckerschwerdt Verlag, 2007
109. Sehouli, J., Richter, R., Braicu, E.I., Böhling, K.J., Bahra, M., Neuhaus, P., Lichtenegger, W., Fotopoulou, C.: Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: Who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *Journal of surgical oncology*, 2010 Nov;102(6): 656-662.
110. Sehouli, J., Lichtenegger, W., Hauptmann, S., Dietel, M.: Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. *Frauenarzt*, 2002;10: 1202-1207.
111. Shih, I.-M., Kurman, R.J.: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *American Journal of Pathology* 2004; 164(5): 1511-8. *Am J Pathol*, 2004.
112. Sieben, N.L., Macropoulos, P., Roemen, G.M., Kolkman-Uljee, S.M., Jan Fleuren, G., Houmadi, R., Diss, T., Warren, B., Al Adnani, M., De Goeij, A.P., Krausz, T., Flanagan, A.M.: In ovarian neoplasms, BRAF, but not KRAS, mutations are restricted to low-grade serous tumours. *Pathology*, 2004; 202: 336-40.

113. Silverberg, S. G.: Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Current topics in pathology*, 1989;78: 85-109.
114. Singer, G., Kurman, R. J., Hsueh-Wei Chang, Sarah K.R. Cho, Ie-Ming Shih, I.M.: „Diverse Tumorigenic Pathways in Ovarian Serous Carcinoma. *The American Journal of Pathology*, 2002 Apr;160(4): 1223-28.
115. Singer, Stöhr, R. P., Cope, L., Dehari, R., Hartmann, A., Cao, D.F., Wang, T.L., Kurman, R.J., Shih, Ie.M.: Patterns of p53 Mutations Separate Ovarian Serous Borderline Tumors and Low- and High-grade Carcinomas and Provide Support for a New Model of Ovarian Carcinogenesis: A Mutational Analysis With Immunohistochemical Correlation. *American Journal of Surgical Pathology*, 2005 Feb;29(2): 218-224.
116. Singh, N.: Synchronous tumours of the female genital tract. *Histopathology*, 2010 Feb;56(3): 277-85.
117. Snider, D. D., Stuart . C., Nation J. G., Robertson D.: Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecological Oncology*, 1991;40(2): 129-32.
118. Society, American cancer: National Cancer Institut, SEER Data Base: Patients diagnosed from 2004-2010. [www.cancer.org](http://www.cancer.org), 2014 (letzter Zugriff: 12/2015).
119. Steele, R., Fitch, M. I.: Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer nursing*, 2008 Jul-Aug;31(4): 284-91.
120. Suzuki M, Ohwada M, Yamada T, Kohno T, Sekiguchi I, Sato I.: Lymphonode metastasis in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecological Oncology*, 2000; 79(2): 305-308.
121. Sykes P.H., Quinn, M. A., Rome, R. M.: Ovarian tumors of low malignant potential: a retrospective study of 234 patients. *International Journal of gynecological Cancer*, 1997;7(3): 218-226.
122. Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Sheanakul, C., Leelahakorn, S., Sripramote, M., Thawaramara, T., Kaewpila, N.: Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *International Journal of gynecological Cancer*, 2003; 13: 297-302.
123. Thigpen, T., Brady, M.F., Omura, G.A., Creasman, W.T., McGuire, W.P., Hoskins, W.J., Williams, S.: Age as prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer*, 1993; 71: 606-614.
124. Thrall, M., Gray, H. J., Gaston Symons, R., Weiss, N. S., Flum, D. R., Goff, B. A.: Trends in Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer in the Medicare Population. *Gynecological Oncology*, 2011; 122(1): 100-106.
125. Tinelli, A., et al. „Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal.“ *Cancer and Metastasis Review*, 2010; 29(2): 339-50.

126. Trillsch, F., Mahner, S., Vettorazzi, E., Woelber, L., Reuss, A., Baumann, K., Ewald-Riegler, N., de Gregorio, N., Fotopoulou, C., Schmalfeldt, B., Burges, A., Hilpert, F., Fehm, T., Meier, W., Hillemanns, P., Hanka, L., Hasneburg, A., Strauss, H.G., Hellriegel, M., Wimberger, P., Keyver-Paik, M.D., Canzler, U., Wollschlaeger, K., Forner, D., Pfisterer, J., Schroeder, W., Muenstedt, K., Richter, B., Kommoss, F., Hauptmann, S., Du Bois, A.: Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: A subanalysis of the AGO ROBOT study. *Annals of Oncology*, 2014 Mar;25(7): 1320-1327.
127. Trimbos J.B., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J.B., Mangioni, C., Madronal, C., Franchi, M., Tateo, S., Zanetta, G., Scarfone, Giurgea, L., Timmers, P., Coens, C., Pecorelli, S.: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003;95: 113-25.
128. Trimbos, B., Timmers, P., Pecorelli, S., Coens, C., Ven, K., van der Burg, M., Casado, A.: Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long term analysis from randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010 Jul;102(13): 982-87.
129. Uzan C., Nikpaysam M., Ribassin-Majed, L., Gouy, S., Bendifallah, S., Cortez, A., Rey, A., Duvillard, P., Darai, E., Morice, P.: Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Annals of Oncology*, 2014 Jul;25(7): 1312-1319.
130. Uzan, C. Berretta, R., Rolla, M., Gouy, S., Fauvet, R., Darai, E., Duvillard, P., Morice, P.: Management and prognosis of endometrioid borderline tumors of the ovary. *Surgery Oncology*, 2012 Sep; 21(3): 178-84.
131. Van Gorp T, Amant F.: Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. *Best Practice and Research clinical Obstetrics and Gynaecology* , 2004;18: 349-371.
132. Vang, R., Shih, Ie-Ming, Kurmann, R.J.: Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. *Advance in Anatomic and Pathology*, 2009 Sep; 16(5): 267-282.
133. Vasconcelos, I.: Management of borderline ovarian tumors- state of the art. *Uterus & Ovary*, 2015;2: e885;  
[http://www.smartscitech.com/index.php/UO/article/view/885/pdf\\_8](http://www.smartscitech.com/index.php/UO/article/view/885/pdf_8) (Stand 04/2017)
134. Vasconcelos, I., de Sousa Mendes, M.: Conservative surgery in ovarian Borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *European Journal of Cancer*, 2015 Mar, 51(5): 620-31.
135. Verleye, L., Vergote, I., Van Der Zee, A. G. J.: Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe . *European Journal of Surgical Oncology* , 2010 Sep; 36: 108-114.



136. Vernooij, F., Heintz, A.P., Witteveen, P.O., van der Heiden-van der Loo, M., Coebergh, J.W., van der Graaf, Y.: Specialized care and survival of ovarian cancer patients in The Netherlands: nationwide cohort study. *Journal of National Cancer Institut*, 2008 Mar; 100(6): 399-406.
137. Vineyard, M. A., Daniels, M.S., Urbauer D.L., Deavers, M.T., Sun, C.C., Boerwinkle, E., Bodurka, D.C., Gershenson, D.M., Crawford, J., Lu, K.H.: Is low-grade serous ovarian cancer part of the tumor spectrum of hereditary breast and ovarian cancer? *Gynecological Oncology*, 2011 Feb; 120(2): 229-32.
138. Wagner, U., Harter, P., Hilpert, F., Mahner, S., Reuß, A., du Bois, A., Petru, E., Meier, W., Ortner, P., König, K., Lindel, K., Grab, D., Piso, P., Ortmann, O., Runnebaum, I., Pfisterer, J., Lüftner, D., Frickhofen, N., Grünwald, F., Maier, B.O., Diebold, J., Hauptmann, S., Kommoss, F., Emons, G., Radeleff, B., Gebhardt, M., Arnold, N., Calaminus, G., Weisse, I., Weis, J., Sehouli, J., Fink, D., Burges, A., Hasenburg, A., Eggert, C.: S3-guideline on diagnostic, therapy and follow up of malignant ovarian tumours. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2013 Sep; 73(9): 874-889.
139. Watson, P., Lynch, H.T.: Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 1993 Feb; 71(3): 677-685.
140. Whittemore, A.S., Harris, R., Itnyre, J.: Characteristics relating to ovarian-cancer risk- collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *American Journal of Epidemiology*, 1992 Apr; 137(8): 1184-203.
141. Winter-Roach, B.A., Klitchener, H. C., Dickinson H. O.: Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Systematic Review*, 2009 Jan;(1): CD004706.
142. Wittekind, C., Meyer, H.J.: UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2009
143. Zirschbaum M., Münstedt, K.: Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. *Thieme Verlag Stuttgart New York*, 2005; 2. Auflage: 391-400.

## 9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1: Ablauf der Datenerhebung und Auswertung*

*Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen im jeweiligen Kalenderjahr*

*Abbildung 3: Verteilung der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom auf die FIGO-Stadien*

*Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen histologischen Tumortypen*

*Abbildung 5: Histologischer Differenzierungsgrad der Ovarialkarzinome*

*Abbildung 6: Vollständigkeit des operativen Stagings im Stadium FIGO IA-IIA*

*Abbildung 7: Abhängigkeit Rezidivstatus vom Tumorstadium*

*Abbildung 8: Zeitpunkt Rezidivnachweis*

*Abbildung 9: Gesamtüberleben aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom*

*Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter*

*Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium*

*Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Allgemeinen Gesundheitszustand*

*Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumortyp*

*Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorgrading*

*Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Aszitesmenge*

*Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit in den FIGO-Stadien IIB-IV in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest*

*Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom operativen Staging in den FIGO-Stadien IA-IIA*

*Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Durchführung einer Lymphonodektomie*

*Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Platinsensitivität*

*Abbildung 20: Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Borderlinetumor*

*Abbildung 21: Qualität der Therapie im Gesamtkollektiv sowie die Verteilung auf die verschiedenen Untergruppen*

## 9.2 Tabellenverzeichnis

*Tabelle 1: Aktuelle Stadieneinteilung nach der TNM- und FIGO-Klassifikation von Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinom von 2017 [98]*

*Tabelle 2: Protektive Faktoren und Risikofaktoren bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom*

*Tabelle 3: Einteilung der Rezidive bei Patientinnen nach platinhaltiger Chemotherapie mit entsprechenden Ansprechraten auf erneute platinhaltige, systemische Therapie [30].*

*Tabelle 4: Therapieempfehlung Borderlinetumor [133]*

*Tabelle 5: Patientinnenkollektiv Ovarialkarzinom*

*Tabelle 6: Verteilung der Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf die Altersgruppen*

*Tabelle 7: Mittleres Alter und Standardabweichung des Erkrankungsalters bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium (FIGO)*

*Tabelle 8: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Tumorstadium*

*Tabelle 9: Mittleres Alter und Standardabweichung des Erkrankungsalters bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom bezogen auf den Tumortyp*

*Tabelle 10: Darstellung des allgemeinen Gesundheitszustandes von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom*

*Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung "frühes" und "fortgeschrittenes" Ovarialkarzinom*

*Tabelle 12: Tumorstadien in Abhängigkeit histologischer Subtypen*

*Tabelle 13: Verteilung der Differenzierungsgrade in Abhängigkeit vom Tumortyp*

*Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung postoperativer Tumorrest innerhalb der Altersgruppen*

*Tabelle 15: Abhängigkeit des postoperativen Tumorrestes von der Aszitesmenge*

*Tabelle 16: Abhängigkeit des postoperativen Tumorrestes vom Tumortyp*

*Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Aszitesmenge*

*Tabelle 18: Häufigkeit der fehlenden Items beim operativen Staging im FIGO-Stadium IA-IIA*

*Tabelle 19: Qualität des operativen Stagings beim Ovarialkarzinom im FIGO- Stadium IA bis IIA*

*Tabelle 20: Qualität der systemischen Therapie beim frühen Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IA bis IIA*

*Tabelle 21: Kombination der Qualität der systemischen und operativen Therapie im Stadium FIGO IA-IIA*

*Tabelle 22: OP-Schritte beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIB- IV*

*Tabelle 23: Eingesetzte Chemotherapie und Verteilung im Kollektiv fortgeschrittenes Ovarialkarzinom*

*Tabelle 24: Kombinierte Analyse der Qualität der operativen und der systemischen Therapie beim fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Stadium FIGO IIB- IV*

*Tabelle 25: Therapiequalität im Gesamtkollektiv (N=170) OP= operative Therapie, CT= Chemotherapie, (+)= optimale Therapie, (-)= keine optimale Therapie*

*Tabelle 26: Einfluss klinischer und morphologischer Prognosefaktoren auf die Qualität der Therapie*

*Tabelle 27: Zusammensetzung Patientinnenkollektiv mit Lymphonodektomie und ohne Lymphonodektomie*

*Tabelle 28: Überblick Rezidivstatus*

*Tabelle 29: Platinsensitivität der Tumorrezidive innerhalb der FIGO-Stadien*

*Tabelle 30: 5-Jahres Überlebensraten der unterschiedlichen Altersgruppen*

*Tabelle 31: 5-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorgrading*

*Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensraten der unterschiedlichen Differenzierungsgrade innerhalb der FIGO-Stadien IA-IIA und FIGO IIB-IV.*

*Tabelle 33: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Aszitesmenge*

*Tabelle 34: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Aszitesmenge*

*Tabelle 35: 5-Jahres-Überlebensraten aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom bezogen auf den postoperativen Tumorrest*

*Tabelle 36: 5-Jahres-Überlebensraten der Patientinnen im FIGO-Stadium IIB-IV mit Ovarialkarzinom bezogen auf den postoperativen Tumorrest*

*Tabelle 37: 5-Jahres Überlebensrate in Abhängigkeit von der Qualität der systemischen Therapie*

*Tabelle 38: 3-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapiequalität im Gesamtkollektiv  
OP=operative Therapie; CT= systemische Therapie; (+) = optimale Therapie; (-) nicht optimale Therapie*

*Tabelle 39: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Platinsensitivität*

*Tabelle 40: Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse*

*Tabelle 41: Ergebnisse der Patientinnen mit Borderlinetumore*

*Tabelle 42 Die Verteilung der Patientinnen mit Borderlinetumoren nach Altersgruppen*

*Tabelle 43 Darstellung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen mit Borderlinetumoren*

*Tabelle 44: Histologischer Befund bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor*

*Tabelle 45: Durchführung der jeweiligen OP-Schritte bei Patientinnen mit Borderlinetumoren*

*Tabelle 46 Zusammensetzung der Patientinnenkollektive AGO Studie 2001 - 2004 und Klinikum St. Georg*

*Tabelle 47: Qualität des operativen Stagings im Studienkollektiv der AGO, Organkommission OVAR und des Klinikums St. Georg*

*Tabelle 48: Operative Therapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom Stadium IIB-IV im Studienkollektiv des Qualitätssicherungsprogrammes der AGO Organkommission Ovar und des Klinikums St. Georg*

*Tabelle 49: Übersicht Qualität der Therapie im Kollektiv QS AGO und QS St. Georg*

*Tabelle 50: Vergleich der 3-Jahresüberlebensraten bei optimaler, intermediärer und suboptimaler Therapie am Klinikum St. Georg sowie im Kollektiv der AGO*

*Tabelle 51: Durchgeführte OP-Schritte und postoperativer Tumorrest im Kollektiv ROBOT-Studie und Klinikum-St. Georg [33,126].*

## 10. Anhänge

### I. Bogen zur Datenerfassung

Pat.-Nummer/ Geburtsdatum	
Erkrankungsalter	
ASA-Klassifikation	
Vorerkrankungen	
prä-/ postmenopausal	
Gravida/ Para	
Diagnose- /OP-datum	
sec.-look OP	
Rezidivdatum/ Rezidiv-OP	
Überleben/ Todesdatum/ letztes Kontrolldatum	
Überlebenszeit	
Tumorstadium/ Differenzierungsgrad	
Tumorhistologie	
Ø Tumorgroße/größte Metastase	
Lymphknotenstatus	
Gynäkologisches Zweitkarzinom	
Metastasen	
CA 125 präoperativ	
CA-125 postoperativ	
operative Therapie	
postoperativer Tumorrest	
Aszitesmenge	
systemische Therapie/Radiotherapie/ Alternativmedizinische Therapie	

## II. Fragebogen für niedergelassene Ärzte

### Datenerfassung Doktorarbeit

Sehr geehrte Frau Kollegin,

im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuche ich das Outcome von Patientinnen nach Ovarialkarzinomtherapie am Klinikum St. Georg Leipzig.

Für die Ermittlung der Langzeitüberlebensrate und die Beurteilung des Therapieverlaufs einiger Patientinnen benötige ich Ihre Hilfe.

Ich möchte Sie bitten den Fragebogen im Anhang auszufüllen und an folgende Faxnummer zu senden xxxx/xxxxxxx.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen jeder Zeit gern zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Mit freundlichen Grüßen

Victoria Möckel

Patientin: Frau Musterfrau, geb. 12.12.12
---

Datum der letzten Untersuchung	
--------------------------------	--

Patientin lebt	ja	nein
----------------	----	------

ggf. Todesdatum	
-----------------	--

Patientin hat im Rahmen onkologischer Nachbetreuung in unserer Praxis Chemotherapie erhalten	ja	nein
--	----	------

Chemotherapeutikum/Anzahl der Zyklen:	
---------------------------------------	--

Remission/ Rezidiv/Progress:	
------------------------------	--

weitere relevante Befunde:	
----------------------------	--

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

Fax: xxxx/xxxxxxx

### III. Stadieneinteilung und Tumorklassifikation [142]

FIGO	Befundsituation	TNM
	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX
	kein Anhalt für Primärtumor	T0
<b>FIGO I</b>	<b>Tumor auf Ovarien begrenzt</b>	<b>T1</b>
IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T1a
IB	Tumor auf beide Ovarien oder Tuben begrenzt, Kapsel intakt, Oberfläche nicht erreicht, keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T1b
IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur Tumor an Ovarioberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T1c
<b>FIGO II</b>	<b>Tumor befällt kleines Becken</b>	<b>T2</b>
IIA	Befall von Uterus, Tuben, Ovarien, keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T2a
IIB	Befall im kleinen Becken; keine malignen Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T2b
IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b); maligne Zellen in Aszites oder Spülzytologie	T2c
<b>FIGO III</b>	<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen</b>	<b>T3 N0/N1</b>
IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens	T3a
IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger	T3b
IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen	T3c N0/N1
<b>FIGO IV</b>	<b>Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)</b>	<b>M1</b>
<b>N- Regionäre Lymphknoten</b>		
	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	NX
	keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0
	regionäre Lymphknotenmetastasen	N1
<b>M- Fernmetastasen</b>		
	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	MX
	keine Fernmetastasen	M0
	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)	M1

#### **IV. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum

Unterschrift